

Gastroenteritis eosinofílica

RESUMEN

La gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad de etiopatogenia no aclarada y manifestación poco frecuente, con síntomas clínicos diversos, abarca desde cuadros leves abdominales inespecíficos hasta episodios agudos de obstrucción intestinal que en ocasiones hacen preciso el tratamiento quirúrgico urgente. Este amplio abanico sintomático parece estar condicionado por el grado de infiltración eosinofílica de la pared intestinal y el número de capas afectadas. Comunicamos un caso que por la dificultad diagnóstica ilustra, en un solo paciente, la diversidad anatomo-clínica del cuadro intestinal y respiratorio y la evolución de la eosinofilia intestinal y periférica. La paciente fue enviada a nuestro servicio con los diagnósticos de asma bronquial, rinitis crónica alérgica y anemia crónica persistente.

Palabras clave: gastroenteritis eosinofílica.

Ondina Marlene Garibay-Vargas
Diego Soto-Candía
Erika Coria-Ramírez
María Isabel Castrejón-Vázquez
María Eugenia Vargas-Camaño
Gabriel Ramos-Acosta
Moisés Salamanca-García
Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo

Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Eosinophilic Gastroenteritis

ABSTRACT

The eosinophilic gastroenteritis is a disease of unknown etiopathogenesis and rare presentation, with several clinical symptoms, ranging from mild episodes until nonspecific abdominal acute episodes of intestinal obstruction, which some times make it necessary urgent surgical treatment. This wide symptomatic range seems to be conditioned by the degree of eosinophilic infiltration of the intestinal wall and the number of layers involved. This paper reports the case of a patient who, due to the diagnosis difficulties, illustrates in a single patient the intestinal and respiratory anatomo-clinical diversity and the evolution of the eosinophilia both intestinal and peripheral. Patient was sent to our service with diagnoses of bronchial asthma, chronic allergic rhinitis and chronic anemia.

Key words: eosinophilic gastroenteritis.

Recibido: 18 de febrero 2014

Aceptado: 21 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. Ondina Marlene Garibay Vargas
Servicio de Inmunología Clínica y Alergia
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Av. Félix Cuevas 540
03229 México, DF

Este artículo debe citarse como

Garibay-Vargas OM, Soto-Candía D, Coria-Ramírez E, Castrejón-Vázquez MI, Vargas-Camaño ME. Gastroenteritis eosinofílica. Revista Alergia México 2014;61:212-218.

ANTECEDENTES

La gastroenteritis eosinofílica, descrita por primera vez por Kaijser en 1937, se distingue por eosinofilia tisular, es de causa desconocida y puede afectar diferentes capas de la pared intestinal. Puede localizarse en cualquier porción del tubo digestivo. Aunque la enfermedad puede afectar a cualquier grupo de edad, se manifiesta típicamente entre la tercera y quinta décadas de la vida. Los síntomas clínicos son muy diversos, incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea; se han descrito remisiones espontáneas. La eosinofilia periférica está ausente en aproximadamente 20% de los pacientes, por lo que no se considera un criterio diagnóstico. En términos histológicos, se clasifica de acuerdo con la capa de la pared intestinal (mucosa, muscular o serosa) en la que predomine el infiltrado, por lo que los síntomas clínicos están condicionados de acuerdo con el grado de infiltración eosinofílica de la pared intestinal y el número de capas afectadas. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, en relación con la localización del tramo afectado, pueden existir alteraciones a cualquier nivel, desde el esófago hasta el colon y ocasionalmente abarcar de manera continua todo el tubo digestivo. El estómago y el intestino delgado son los segmentos afectados con más frecuencia, aunque quizá el dato pudiera estar sesgado por la menor tendencia a tomar biopsia de manera rutinaria en otras zonas, sobre todo si se tiene en cuenta la ausencia de imágenes endoscópicas específicas. La infiltración eosinofílica afecta siempre, en mayor o menor grado, a todas las capas de la pared, los síntomas dependen de la afectación en el sitio anatómico predominante; el grado de infiltrado eosinofílico de la pared intestinal es importante para la manifestación de las tres formas clínicas definidas por Klein y su grupo. Según la capa afectada, la forma de aparición es característica, las formas mucosas manifestadas por dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso en ocasiones pueden dar lugar a un síndrome

de malabsorción, es la forma más frecuente y se vincula con alergia o atopia (incluso en 50% de los pacientes).

Las formas musculares se asocian con cuadros de obstrucción intestinal y estenosis como consecuencia del engrosamiento en el tramo afectado, en la zona gástrica o intestino delgado y las formas serosas son mucho menos frecuentes, pero con más afectación en el colon, se manifiestan en 12.5% de la población como ascitis eosinofílica, secundaria a la inflamación local que afecta al peritoneo visceral adyacente. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otros cuadros clínicos que cursan no sólo con eosinofilia periférica, sino ocasionalmente con infiltrados eosinofílicos del tubo digestivo que condicionan síntomas inespecíficos locales, como: parasitosis, alergias farmacológicas (principalmente a sales de oro, azatioprina, clormetiazol y carbamazepina), padecimientos reumatológicos que cursan con afectación intestinal, mastocitosis sistémica, linfomas, adenocarcinomas, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome hipereosinofílico primario y pólipos fibroides inflamatorios, entre otros. Los mecanismos inmunoalérgicos implicados en la patogenia de la enfermedad hacen que la administración de corticoesteroides y ocasionalmente inmunosupresores constituya la base del tratamiento; los corticoesteroides son el tratamiento de primera elección con excelentes resultados y tolerancia, especialmente en las formas con afectación serosa y muscular en las que se consigue la reversión de los cuadros obstructivos en pacientes previamente diagnosticados, haciendo innecesario el tratamiento quirúrgico. Con dosis habituales de corticoesteroides que varían entre 20 y 40 mg, se obtiene una respuesta clínica más rápida, lo que permite la disminución progresiva de la dosis hasta lograr el mantenimiento de los síntomas clínicos con administración alternada del esteroide por periodos prolongados y sin efectos colaterales, aunque en ocasiones la recidiva clínica obliga a establecer un tratamiento de mantenimiento a

dosís bajas. El pronóstico de los pacientes a largo plazo es favorable, sin aparición de secuelas graves, como cáncer gastrointestinal o disminución de la expectativa de vida, el escaso número de pacientes y la ausencia de seguimientos a largo plazo impiden extraer conclusiones definitivas a este respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años de edad, con antecedentes de atopia, reacción adversa a medio de contraste, asma bronquial y rinitis crónica alérgica desde los 26 años de edad, a quien se le realizaron pruebas cutáneas en su lugar de origen (Puebla, Puebla) reportadas como positivas, con tratamiento establecido con inmunoterapia específica dos años antes de ser enviada a nuestro servicio (sin conocer los alérgenos utilizados para diagnóstico y tratamiento). Inició su padecimiento en 1999 con dolor abdominal tipo cólico intenso con exacerbaciones y remisiones, persistente y con melena y obstrucción intestinal, tratada con medicamentos no especificados por la paciente, inicialmente con mejoría clínica transitoria y persistencia de los síntomas abdominales, por lo que se decidió realizar procedimiento quirúrgico con resección de 20 cm de íleon terminal y biopsia intestinal que reportó enfermedad de Crohn (Figuras 1 y 2). La paciente recibió tratamiento médico con mesalazina y prednisona 5 mg durante cinco años de manera alterna (sin conocer los esquemas de tratamiento administrado en su lugar de origen); posteriormente la paciente padeció síndrome anémico persistente por lo que se envió al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el que se solicitó la biopsia inicial; al realizar la segunda revisión de las laminillas, se reportó ileoyeyunitis crónica ulcerativa agudizada con extenso infiltrado eosinofílico (40 células por campo por microscopia de alto poder) en la mucosa, sugente de enfermedad gastrointestinal eosinofílica de origen a determinar (Figura 3); posteriormente

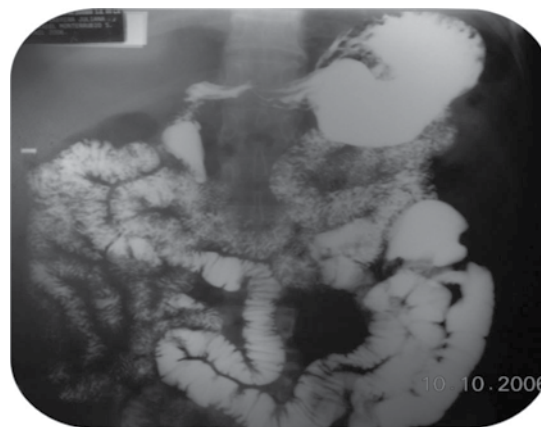


Figura 1. Tránsito intestinal.

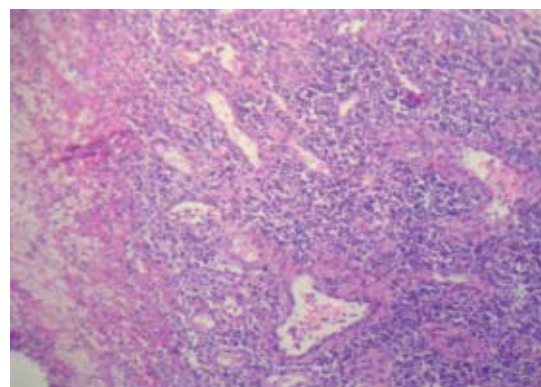


Figura 2. Biopsia intestinal con cambios inflamatorios inespecíficos y otros en relación con enfermedad de Crohn.

se realizó colonoscopia, endoscopia y nueva biopsia de colon de control que reportó cambios inflamatorios inespecíficos y gastritis crónica superficial activa asociada con *Helicobacter pylori*, por lo que se inició tratamiento de erradicación, inmunomodulador y antihistamínico (Figura 4).

Los síntomas gastrointestinales y la anemia persistieron de manera importante. La enteroscopia no mostró enfermedad intestinal, llamaron la atención los resultados de otros estudios: sangre

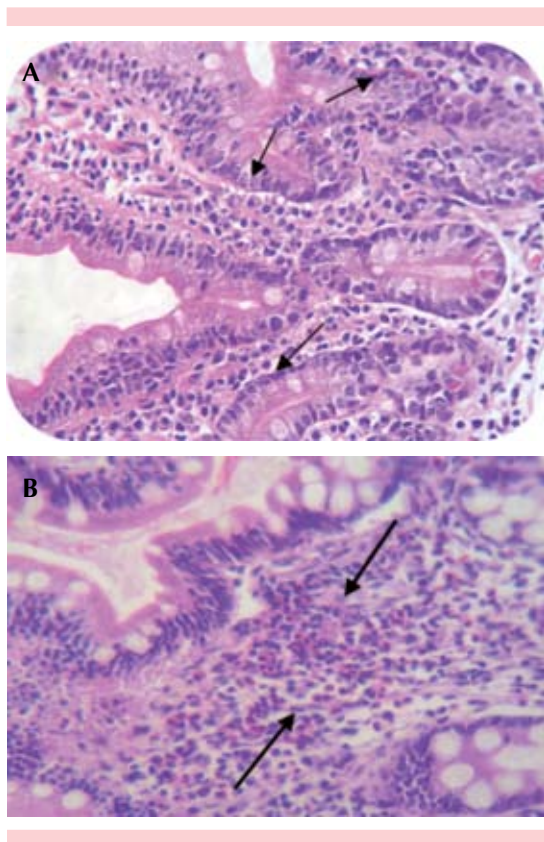


Figura 3. Biopsia intestinal inicial y revisada que reportó infiltrado eosinofílico intenso.

oculta en heces positiva y coproparasitoscópico con método de Ferreira negativo; las biometrías hemáticas mostraron valores bajos persistentes de hemoglobina y hematócrito y eosinofilia periférica de 476 a 2,316 mL, eosinófilos con último reporte de 895 mL, subpoblación de linfocitos CD4 bajos en relación con los CD8 (relación 4/8 de 0.73 y 0.79), IgE normal. Se indicó tratamiento con glicofosopeptical 500 mg cada 8 h y clorfenamina 4 mg y prednisona 10 mg cada tercer día en relación con los síntomas de asma y rinitis alérgicos leves intermitentes controlados. Actualmente la paciente está viva con anemia persistente, pero sin síntomas gastrointestinales, con el mismo tratamiento médico e inmunoterapia específica administrada en su lugar de origen.

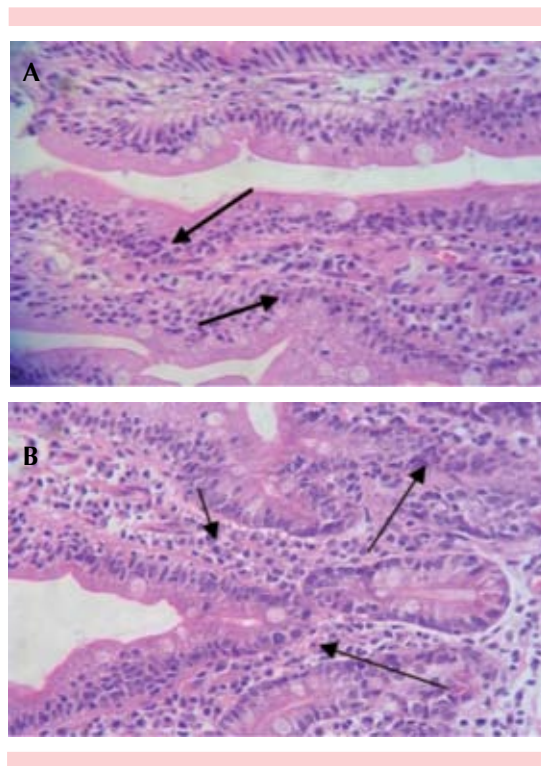


Figura 4. Segunda biopsia intestinal que reportó infiltrado inflamatorio crónico inespecífico.

DISCUSIÓN

La gastroenteritis eosinofílica es una entidad de difícil diagnóstico donde el estudio histológico es concluyente. En términos clínicos se distingue por tener un curso recidivante, recurrente y persistente, como el caso comunicado, quien refería y tenía síntomas gastrointestinales intermitentes y de diferente intensidad que incluso la llevaron a tratamiento quirúrgico, como se reporta en la bibliografía. Nuestra paciente tenía 49 años de edad al momento del diagnóstico y al menos cinco años de molestias abdominales, lo que la ubica dentro de la edad típica de manifestación entre la tercera y quinta décadas de la vida. En algunos pacientes con este tipo de alteraciones gastrointestinales, se asocian enfermedades alérgicas, como asma, rinitis alérgica o eccema, en

algunos se sospecha un componente alérgico a alimentos e incluso 50% tiene dermatitis atópica; en el caso que comunicamos había una asociación importante con asma y rinitis alérgicas, sin antecedente de alergias alimentarias.

La enfermedad cursa en 70 a 80% de los casos con eosinofilia periférica; el diagnóstico diferencial debe hacerse con entidades que causan síntomas digestivos asociados con eosinofilia periférica (Cuadro 1) que incluyen: infecciones parasitarias del tubo digestivo, mismas que fueron descartadas en nuestra paciente que persistió con cifras superiores a 5% del total de leucocitos. Algunos estudios informan que 20% de los enfermos con gastroenteritis eosinofílica no tiene eosinofilia periférica, por lo que es importante realizar diagnóstico diferencial con enfermedades que sólo cursan con infiltración por eosinófilos en la pared del tubo digestivo (Cuadro 2); en nuestra paciente inicialmente se realizó diagnóstico de enfermedad de Crohn

que incluso la llevó a tratamiento quirúrgico. En cuanto a la confirmación diagnóstica, desde el punto de vista anatomopatológico, el infiltrado eosinofílico en el tubo digestivo es imprescindible y constituye la herramienta más importante; en ausencia de una causa clara, es el único criterio diagnóstico válido para definir la enfermedad. Al afectarse cualquier tramo del tubo digestivo, se requiere realizar una panendoscopia y obtener múltiples biopsias (al menos seis) en distintas zonas para determinar la extensión de la enfermedad, porque no suele ser continua sino parcheada.

En la gastroenteritis eosinofílica existen tres patrones posibles de infiltración del tubo digestivo:

1. La afectación de la capa mucosa es la más frecuente, cursa con náuseas, vómitos y dolor abdominal más intenso después de las comidas. Si afecta parte del intestino delgado, puede haber diarrea y malabsorción.
2. Le sigue en frecuencia la alteración de la capa muscular, que produce engrosamiento y rigidez de la muscular propia, típicamente se manifiesta con signos y síntomas de estenosis pilórica intermitente, obstrucción intestinal incompleta o ambas.
3. La infiltración de la capa serosa es menos frecuente y cursa con ascitis exudativa.

El caso que se comunica ilustra la variedad clínica en la que se afecta la mucosa, lo que explica el cuadro diarreico y el dolor abdominal inespecífico, llegando hasta la afectación transmural que dio lugar a un episodio de abdomen agudo y obstrucción intestinal con ascitis eosinofílica, que remitió con tratamiento quirúrgico. Un hecho que debemos considerar y que probablemente alteró la evolución de la enfermedad y el diagnóstico fue la distribución

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la gastroenteritis eosinofílica con entidades que pueden cursar con síntomas gastrointestinales y eosinofilia periférica

Parasitosis
Síndrome hipereosinofílico idiopático
Mastocitosis sistémica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celiaca
Linfoma intestinal

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial de gastroenteritis eosinofílica con entidades en las que existe infiltración eosinofílica del aparato digestivo

Parasitosis
Granuloma eosinófilo
Inflamación crónica
Enfermedad celiaca
Linfomas de Hodgkin
Enfermedad de Crohn
Síndrome de Churg-Strauss
Carcinoma

parcheada de la enfermedad, así como la posible ausencia de infiltración a la mucosa, lo que produjo un resultado falso negativo en la porción tomada en la biopsia y en la lectura de la misma, porque está bien documentado el diagnóstico endoscópico con toma de biopsias, por lo que es recomendable realizar múltiples biopsias (al menos seis) en distintas zonas para determinar la extensión de la enfermedad. Se obtiene mejor certeza diagnóstica de las biopsias que se realizan en el antro gástrico y el duodeno, con posibilidad de falsos positivos de las biopsias del tercio distal esofágico en pacientes con reflujo gastroesofágico que tiene como causa frecuente la eosinofilia en esta zona o la esofagitis de otra causa, por lo que es importante tener presente el sitio de toma de la biopsia.

La gastroenteritis eosinofílica es una entidad benigna con buen pronóstico en general, en los casos con síntomas leves y esporádicos es posible mantener una postura conservadora en cuanto al inicio de tratamiento que, como se mencionó, consiste en corticoesteroides por vía oral que inhiben la producción de IL-5, implicada en la quimiotaxis de los eosinófilos, y disminuyen la vida media de los mismos. Si no se observa una respuesta rápida a este tratamiento deberá dudarse del diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica y tratar de establecer otra causa.

Al igual que lo descrito en la bibliografía, en nuestra paciente la evolución fue buena con la administración de corticoesteroides orales; la enfermedad se inactivó y hasta la fecha se mantiene asintomática con esquema alterno (cada tercer día) de esteroides; un nuevo control histopatológico de biopsia intestinal encontró negativización de eosinófilos locales y de la eosinofilia periférica, sin corticodependencia, efectos secundarios ni recaída en cuanto al dolor abdominal con una dosis mínima y sostenida de 10 mg de prednisona. Los otros tratamientos con antihistamínicos y la suspensión de posibles

alimentos desencadenantes de alergia fueron ineficaces en esta paciente. Los estudios que existen de los estabilizadores de la membrana de las células cebadas, como el ketotifeno y el cromoglicato de sodio, no son concluyentes, pero al parecer, la asociación de estos medicamentos con los corticoesteroides permite disminuir las dosis de estos últimos en los pacientes que los necesitan para mantener la remisión clínica. En cuanto a la administración de antileucotrienos no hay datos que demuestren que sean capaces de mantener las remisiones asociadas con la administración de corticoesteroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Higgins GA, Lamm ER, Yutzy CV. Eosinophilic gastroenteritis. *Arch Surg* 1996;92:476.
- Caldwell JH, Mekchjian, HS, Hurtubise PE, Beman FM. Eosinophilic gastroenteritis with obstruction; immunologic studies of seven patients. *Gastroenterology* 1978;74:825-828.
- Itellas KM, Bennet WF, Bova JG, Johnson JC, et al. Radiographic manifestation of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging* 1995;20:406-413.
- Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2000;122:1-9.
- Khalilzadeh S, Boloursaz MR, Mansoury D, Baghaie N, et al. Clinical and radiological aspects of chronic granulomatous disease in children: a case series from Iran. *Turkish Res J* 2006;7:78-81.
- Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000;120:351-355.
- Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 2001;54:7-19.
- Grumach AS, Bellinai-Pires R, Araujo IS, Gonzalez CH, Carneiro-Sampaio MM. Chronic granulomatous disease of childhood: differential diagnosis and prognosis. *Rev Paul Med* 1993;111:472-476.
- Kamani N, Douglas SD. Natural history of chronic granulomatous disease. *Diagn Clin Immunol* 1988;5:314-317.
- Liese JG, Jendrosseck V, Jansson A, et al. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin North Am* 1977;24:365-376.
- Heltzer M, Jawad AF, Rae J, Curnutte JT, Sullivan KE. Diminished T cell numbers in patients with chronic granulomatous disease. *Clin Immunol* 2002;105:273-278.
- Winkelstein JA, Marino K, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease: report on a registry of 368 patients. *Mol Immunol* 1998;35:10.

13. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int* 1999;41:589-593.
14. Ahlin A, De Boer M, Roos D, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Pediatrics* 1995;84:1386-1394.
15. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:145-149.
16. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114:462-468.
17. Liese J, Kloos S, Jendrosseck V, Petropoulou T, et al. Chronic granulomatous disease (CGD): incidence of infections and complications in 39 patients. *Mol Med* 1998;35:65.
18. Oleastro M, Galicchio, Roy A, et al. Enfermedad granulomatosa crónica: ¿cómo reconocerla? *Arch Argent Pediatr* 2001;99:498-502.
19. Heyworth P, Cross A, Curnutte J. Chronic granulomatous disease. *Current Opinion Immunol* 2003;15:578-584.
20. Lekstrom JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-1714.
21. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol* 2008;28:67-72.
22. Babior BM. NADPH oxidasa. *Current Opinion Immunol* 2004;16:42-47.
23. Assari T. Chronic granulomatous disease; fundamental stages in our understanding of CGD. *Med Immunol* 2006;5:4.
24. Wolach B, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: Clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol* 2008;129:103-114.
25. Cos-Padrón Y, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Macías AC. Enfermedad granulomatosa crónica. Aspectos actuales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004;20:1-10.
26. Gamboa-Salcedo T, Cardoso-Hernández G, Saucedo-Ramírez OJ, Peña-Alonso YR. *Burkholderia cepacia* y enfermedad granulomatosa crónica. Informe de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009;66:68-75.
27. Segal B, Leto T, Gallin J, Malech H, Holland S. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79:170-200.
28. Johansson B, Wymann MP, Holmgren-Peterson K, Magnusson KE. N-formyl peptide receptors in human neutrophils display distinct membrane distribution and lateral mobility when labeled with agonist and antagonist. *J Cell Biol* 1993;121:1281-1289.
29. Ruiz Montes F, René Espinet J, Rubio Caballero M. Gastroenteritis eosinofílica: Revisión de los casos publicados en España y comparación con la literatura extranjera. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;81:270-279.
30. Rodríguez Leal C, Tinoco Racero I, Téllez Pérez F, Girón González JA. Gastroenteritis eosinofílica. *Medicine* 2000;8:238-241.
31. Valley NJ, Shorter RG, Philips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastritis: clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58.