

## Food protein-induced enterocolitis syndrome in a patient with pseudo-Bartter syndrome associated with cystic fibrosis. A case report

### Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias en un paciente con síndrome de pseudo-Bartter asociado a fibrosis quística. Reporte de un caso

Bethy Camargo-Vargas,<sup>1</sup> María Varela,<sup>2</sup> Laura Wilches,<sup>2</sup> Paula Andrea Martínez-Quiñones,<sup>3</sup> Ranniery Acuña-Cordero<sup>1</sup>

#### Abstract

**Introduction:** Food protein-induced enterocolitis is a non-immunoglobulin E-mediated food allergy with acute manifestations like recurrent vomiting, dehydration, and shock. It is a rare pathology that requires a high index of suspicion. Pseudo-Bartter syndrome (metabolic alkalosis, hypokalemia and hypochloremia in the absence of tubulopathy) is an infrequent complication of cystic fibrosis.

**Case report:** A 5-month-old boy with recurrent vomiting, dehydration, and shock; who had been breastfed and had consumed baby formula three hours prior to the onset of symptoms. Laboratory tests confirmed hyponatremia, hypochloremic metabolic alkalosis, and hypokalemia in absence of tubulopathy; two iontophoresis showed altered results, stool elastase was decreased, and genetic sequencing confirmed the diagnosis of cystic fibrosis. The provocation test confirmed food protein-induced enterocolitis syndrome.

**Conclusion:** Recurrent vomiting and dehydration after the intake of milk formula must lead to suspicion of food protein-induced enterocolitis syndrome. If pseudo-Bartter syndrome is found, cystic fibrosis must be ruled out.

**Key words:** Food protein-induced enterocolitis syndrome; Pseudo-Bartter syndrome; Food allergy; Cystic fibrosis

#### Resumen

**Introducción:** La enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E, manifestada en forma aguda por vómito recurrente, deshidratación y choque. Es una patología inusual que requiere alto índice de sospecha. El síndrome de pseudo-Bartter (alcalosis metabólica, hipocaliemia e hipocloremia en ausencia de tubulopatía) es una complicación infrecuente de fibrosis quística.

**Reporte de caso:** Niño de cinco meses de edad con vómito recurrente, deshidratación y choque, alimentado con lactancia materna, pero que consumió fórmula tres horas previas al inicio de síntomas. Los exámenes de laboratorio confirmaron hiponatremia, alcalosis metabólica hipoclorémica e hipocalemia sin tubulopatía; dos iontoforesis mostraron resultados alterados; la elastasa en materia fecal se encontró disminuida y la secuenciación genética confirmó el diagnóstico de fibrosis quística. La prueba de provocación confirmó enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

**Conclusión:** El vómito recurrente y la deshidratación tras la ingesta de fórmula láctea deben hacer sospechar un enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Ante el hallazgo de síndrome de pseudo-Bartter se debe descartar fibrosis quística.

**Palabras clave:** Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; Síndrome de pseudo-Bartter; Alergia alimentaria; Fibrosis quística

<sup>1</sup>Hospital Militar Central, Servicio de Neumología Pediátrica, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Militar Central, Servicio de Urgencias Pediátricas, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Bethy Camargo-Vargas.  
bethycamargo@gmail.com

Recibido: 08-09-2021

Aceptado: 18-10-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.974

## Introducción

El síndrome de enteropatía inducida por proteína de alimentos (FPIES, *food protein-induced enterocolitis syndrome*) es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E. La patogenia es poco conocida, se ha descrito activación del sistema inmune innato y una posible implicación de las vías neuroendocrinas.<sup>1</sup> Predomina en el sexo masculino y se asocia comúnmente a enfermedades atópicas. En forma aguda, se manifiesta con cuadro de vómitos repetitivos entre una a cuatro horas posteriores a la ingesta, letargia y palidez. Puede manifestarse diarrea acuosa, ocasionalmente con sangre. Los casos más graves presentan deshidratación, acidosis metabólica e hipotensión, y puede confundirse con un cuadro séptico.<sup>2</sup> El fenotipo clínico y la severidad dependen de la edad de inicio, la frecuencia y cantidad de la ingesta, y la presencia de sensibilizaciones alérgicas.<sup>3</sup>

La leche de vaca es el alimento causal más frecuentemente descrito y, aunque existen casos en niños alimentados con lactancia materna exclusiva, estos constituyen menos de 5 %. En 2011, Katz *et al.* reportaron prevalencia de FPIES vinculada a leche de vaca entre 0.34 y 0.36 %.<sup>4</sup> El FPIES típicamente se presenta en lactantes entre los dos y siete meses de edad, usualmente posterior a exposición a leche de vaca o fórmulas con soya. La edad promedio de resolución del FPIES inducido por soya y leche está entre los 10 meses a cinco años.<sup>3</sup>

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva caracterizada por una mutación del gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), el cual codifica para un canal de cloro, que desempeña un papel fundamental en el transporte y equilibrio iónico celular. Además del compromiso pulmonar y gastrointestinal, el defecto en el CFTR resulta en una pérdida excesiva de sodio y cloro en el sudor, generando la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que conlleva a la reabsorción de sodio y secreción de potasio e hidrogeniones a nivel renal, desencadenando alcalosis metabólica y desequilibrio electrolítico caracterizada por hipocalcemia, hiponatremia e hipocloremia en ausencia de tubulopatía. Estos hallazgos en conjunto definen el síndrome de pseudo-Bartter.<sup>5</sup>

Los pacientes con fibrosis quística tienen historia de alteraciones hidroelectrolíticas previas al diagnóstico, con vómito, letargia y deshidratación que causan pérdidas de hidrogeniones y alcalosis metabólica secundaria hasta en 16.5 % antes de los 12 meses de edad.<sup>6</sup>

## Reporte de caso

Niño de cinco meses, procedente y residente de Tauramena (Casanare), producto de primer embarazo de madre de 22 años, nacido a término por cesárea sin complicaciones perinatales, con alimentación mixta en forma ocasional. Fue hospitalizado a los cuatro meses por bronquiolitis y desde el

mes y medio de vida la madre realizó dieta de exclusión de lácteos y sus derivados por episodios eméticos asociados con deshidratación con diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

El paciente presentó cuadro clínico consistente en vómitos incoercibles, palidez, letargia, deshidratación que progresó rápidamente a choque hipovolémico, por lo que requirió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Las pruebas diagnósticas de ingreso confirmaron alcalemia metabólica con hiperlactatemia (Cuadro 1), hiponatremia severa, hipocloremia e hipocalcemia (Cuadro 2), asociadas a anemia normocítica normocrómica que requirió transfusión. También se confirmó la presencia de sangre oculta en heces.

Al interrogatorio dirigido, la madre refirió que tres horas antes del inicio de los síntomas administró dos onzas de leche de fórmula (etapa 1), por lo cual se sospechó síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de los alimentos (PFIES). Se indicó a la madre continuar lactancia con dieta de exclusión estricta de leche y sus derivados y fórmula a base de aminoácidos libres, con lo cual se evidenció resolución de los síntomas y reaparición de estos con prueba de provocación que confirmó diagnóstico de FPIES.

Ante la presencia de trastorno electrolítico y alcalosis metabólica, se descartó tubulopatía y se ampliaron los estudios con iontoforesis por técnica de nanoduct, con valores de 124 y 103 mmol/L (positivos), elastasa fecal < 15 µg E1/g heces (disminuida); pruebas de función hepática, ecografía abdominal, niveles de vitaminas liposolubles y perfil tiroideo en límites normales. Las pruebas de tamizaje fueron positivas para fibrosis quística. Se realizó secuenciación genética completa que indicó dos mutaciones heterocigotas del gen CFTR pArg334Tpr (R334W) y pHis199Tyr (H199Y), lo que confirmó el diagnóstico.

Se inició tratamiento con terapia respiratoria, dornasa alfa, solución salina hipertónica y enzimas pancreáticas. A los seis meses, el paciente presentó exacerbación respiratoria con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, por lo cual recibió terapia de erradicación con piperacilina tazobactam endovenosa por 14 días y tobramicina inhalada por 28 días con mejoría clínica.

**Cuadro 1.** Tabla de gasometría

	Ph	pCO <sub>2</sub> -	HCO <sub>3</sub> <sup>+</sup>	BE	AG	Lactato
14/04/2021	7.53	35.5	29	6.2	19.2	4.18

**Cuadro 2.** Electrolitos séricos

	Cloro	Potasio	Sodio	Calcio	Magnesio	Fósforo
14/04/2021	69.4	2.4	123	9.4	1.73	1.98

nica. El paciente evolucionó de forma satisfactoria sin síntomas respiratorios ni gastrointestinales, con buena progresión ponderal; se recomendó alimentación complementaria con exclusión estricta de lácteos y derivados, lactancia materna, fórmula a base de aminoácidos libres y el tratamiento para fibrosis quística descrito previamente.

## Discusión

La realización de una historia clínica detallada permitió sospechar FPIES agudo severo en el paciente; sin embargo, la presencia de alcalosis metabólica llama la atención debido a que las formas severas se asocian más frecuentemente a acidosis metabólica. Esta situación obligó a la ejecución de estudios complementarios para descartar patologías específicas que causan pérdidas de hidrogeniones, entre ellas la fibrosis quística.<sup>7</sup>

La literatura acerca de la coexistencia de alergia alimentaria y fibrosis quística es muy escasa, Lucarelli *et al.*<sup>8</sup> describieron 20 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística tratados con suplementación enzimática y soporte nutricional que presentaban persistencia de síntomas gastrointestinales o no mejoría en el estado nutricional, quienes tras realizar dieta de exclusión a la proteína de leche de vaca y a la proteína de huevo durante cuatro a seis semanas tuvieron mejoría clínica; tras la reintroducción de los alérgenos reaparecían los síntomas. Posteriormente, Goralski<sup>9</sup> publicó un reporte de tres casos de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística con insuficiencia pancreática, síntomas digestivos persistentes a pesar del uso de inhibidor de bomba de protones, a quienes se les realizó esofagogastroduodenoscopia con biopsia que confirmó el diagnóstico de gastroenteropatía eosinofílica. En Colombia, Daza<sup>10</sup> reportó la coexistencia de fibrosis quística y alergia alimentaria con una prevalencia de 14.8 %; concluyó

que ante la persistencia de síntomas gastrointestinales a pesar de un adecuado tratamiento y adherencia terapéutica se deben considerar otros diagnósticos, entre estos la alergia alimentaria. Actualmente, en Colombia no se realiza tamizaje neonatal para fibrosis quística, por lo tanto ante una alcalosis metabólica se debe considerar estudio para esta enfermedad.

Este caso ilustra a un paciente con presentación clínica de enteropatía asociada a la proteína de la leche de vaca, pero con alteración hidroelectrolítica inusual de alcalosis metabólica relacionada con hiponatremia, hipocloremia e hipocalcemia, en ausencia de tubulopatía (síndrome de pseudo-Bartter), que obligó a descartar otras patologías. El tratamiento del trastorno hidroelectrolítico de las dos etiologías consiste en evitar pérdidas gastrointestinales con exclusión completa de la proteína de la leche de vaca en la alimentación, la adecuada hidratación y la suplementación de cloruro de sodio en la dieta por residir el menor en un lugar caluroso.

Las mutaciones reportadas en el estudio genético del paciente, R334W y H199Y, tienen muy baja prevalencia y en España se han estimado en 1 a 2 % y 0.1 a 0.2 %, respectivamente. Aunque son raras, cualquier mutación para fibrosis quística puede manifestarse con síndrome de pseudo-Bartter, principalmente en los primeros meses de vida.<sup>6</sup>

## Conclusiones

La alergia alimentaria y la fibrosis quística son patologías que pueden coexistir y no son excluyentes. El diagnóstico de enteropatía inducida por alergia a la proteína de la leche de vaca se basa en la historia clínica y las presentaciones severas se asocian a acidosis metabólica. Al ser limitadas las patologías que causan alcalosis metabólica se deberá considerar a la fibrosis quística cuyo diagnóstico temprano impacta en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

## Referencias

1. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Cosimo-Indirli G, et al. Non-IgE- or mixed IgE/Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients*. 2021;13(1):226. DOI: 10.3390/nu13010226
2. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
3. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
4. Katz Y, Goldberg M, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-653. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105
5. Galaviz-Ballesteros MJ, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Consuelo-Sánchez A, Franco-Álvarez I, Olalla-Mora OI, Vázquez-Frías R. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(5):331-334. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2016.04.004
6. Castillo-Serrano A, Vidal-Company A, Medina-Monzón MC, Escudero-Cantó MC, Balmaseda-Serrano E, Ramírez-Martínez N. Deshidratación hiponatrémica-hipoclorémica de repetición: inicio clínico de fibrosis quística en un lactante con genotipo R334W/1812(-1)G->A. *Acta Pediatr Esp*. 2012;70(2):73-75.
7. Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviera LC, Claver-Monzón Á, Hernández-Hernández A, García-Burriel JI, et al. Non-IgE-mediated cow's milk allergy: consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHNP),

- the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(3):193.e1-193.e11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.11.007
8. Lucarelli S, Quattrucci S, Zingoni AM, Frediana T, Diamanti S, Quintieri F, et al. Food allergy in cystic fibrosis. *Minerva Pediatr*. 1994;46(12):543-548.
  9. Goralski JL, Lercher DM, Davis SD, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):9-14. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.09.002
  10. Daza W, Dadán S, Rojas AM. Prevalencia de alergia alimentaria en pacientes con fibrosis quística, que asisten a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (Gastronutriped) en Bogotá entre 2009 y 2013. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(3):247-252. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572014000300007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572014000300007)
- 

#### ORCID

Bethy Camargo-Vargas, 0000-0003-4305-8096; María Varela, 0000-0002-0746-8373; Laura Wilches, 0000-0001-7823-2694; Paula Andrea Martínez-Quifiones, 0000-0003-0534-4788; Ranniery Acuña-Cordero, 0000-0001-8944-4027