

Gastroenteropatía eosinofílica: reporte de 12 casos en población pediátrica; descripción histopatológica y asociación clínica en un Centro Hospitalario de la Ciudad de México

Jacobo Rodríguez Álvarez,* Flora Zárate Mondragón,**
Roberto Cervantes Bustamante,*** Jaime Ramírez Mayans****

RESUMEN

Antecedentes: La gastroenteropatía eosinofílica (GPE) es una enfermedad emergente, que en nuestro medio aún se dificulta su diagnóstico dado que requiere para este su sospecha, y realizar una endoscopia alta y/o baja y el reporte histopatológico. **Objetivo:** Presentar 12 casos de pacientes pediátricos con GPE y partiendo del diagnóstico histopatológico realizar la observación de los síntomas gastrointestinales asociados. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo y observacional. Se seleccionaron aquellos pacientes pediátricos quienes cumplieron con criterios histopatológicos para GPE, y la observación de los síntomas asociados; entre los meses de abril 2010 a marzo de 2013 en un hospital de especialidades en la Ciudad de México. **Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes (siete femeninos, cinco masculinos) con edad media de nueve años con seis meses, los cuales cumplieron con los criterios de GPE y presentaron como síntoma más frecuente dolor abdominal 75%, y náusea 41%, con la mayor frecuencia en edad preescolar y escolar.

Palabras clave: Gastroenteropatía eosinofílica, eosinófilos, niños.

ABSTRACT

Antecedent: Eosinophilic gastroenteropathy (EGP) is an emerging disease, in our midst it is still difficult to make diagnosis given that requires for this suspicion, and perform an endoscopy and the histopathological report. **Objective:** Submit 12 cases of pediatric patient's whit EGP and on the basis of the diagnostic histopathology perform the observation of gastrointestinal symptoms associated with these cases. **Material and methods:** Study of cohort retrospective and observational. We select those pediatric patients those who complied with criteria histopathological for EGP and observation of associated symptoms; between the months of April 2010 to March 2013 at a hospital in Mexico City. **Results:** It included 12 patients (7 female, 5 male) with average age of 9 years 6 months, which met criteria of EGP and they present as abdominal pain more common symptoms 75% and 41% nausea.

Key words: Eosinophilia gastroenteropathy, eosinophils, children.

* Gastroenterólogo pediatra, Egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Hospital Médica Sur.

** Gastroenterólogo pediatra, Departamento de Gastroenterología y Nutrición pediátrica INP. Investigador en Ciencias Médicas «B».

*** Gastroenterólogo pediatra, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica INP.

**** Gastroenterólogo pediatra, Jefe de la Coordinación del Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica INP.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteropatía eosinofílica (GPE) se describió por vez primera en el año de 1937 por Kaijser, la cual se distingue por la presencia de eosinofilia tisular con acúmulo de cierto número de eosinófilos en el tracto gastrointestinal;¹ es un hallazgo que se puede relacionar con múltiples patologías gastrointestinales y en determinadas enfermedades sistémicas (*Cuadro I*).² Dicha infiltración puede ser localizada o generalizada, provocando un espectro de alteraciones diversas, las cuales se han descrito desde dismotilidad gastrointestinal, hasta enteropatía perdedora de proteínas. La GPE se ha reportado en todo el mundo, la prevalencia estimada en Estados Unidos de Norteamérica que reportaron Spergel et al; para esofagitis eosinofílica (EE) es 52/100,000 habitantes; y se considera que de Gastroenteritis eosinofílica (GE) así como la colitis eosinofílica (CE) es 28/100,000 habitantes. Esta prevalencia fue basada en pacientes tanto adultos como pediátricos.³

El presente trabajo tiene como propósito la descripción de 12 casos con criterios histopatológicos de GPE en población pediátrica y la descripción de las variantes de presentación clínica a nivel gastrointestinal asociadas.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Se incluyeron 12 pacientes pediátricos los cuales cumplieron los tres criterios de GPE descritos por Talley et al; definidos por la presencia de síntomas gastrointestinales, biopsia que muestra infiltración eosinofílica de una o más áreas del tracto gastrointestinal del esófago al colon, y no presentar evidencia de parasitosis o enfer-

Cuadro I. Etiologías que pueden acompañarse de aumento de los eosinófilos en el tracto gastrointestinal.

- Alergia alimentaria
- Infecciones
- Parasitosis
- Hipersensibilidad medicamentosa
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Vasculitis
- Esofagitis por reflujo gastroesofágico
- Síndrome hipereosinofílico primario
- Enfermedad celíaca
- Leiomomatosis esofágica
- Linfoma de Hodgkin
- Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios
- Carcinomatosis
- Conectivopatías (esclerodermia)
- Enfermedades linfoproliferativas

medades extraintestinales.⁴ También se tomó en cuenta la infiltración eosinofílica que menciona Le Carson et al; lo cual infiere que en esófago no deben encontrarse eosinófilos, en la región gástrica e intestino delgado < 15 eosinófilos por campo de alto poder (pcf) y en región de colon < 25 eosinófilos pcf.⁵

Los 12 pacientes se estudiaron de un hospital de especialidades de la Ciudad de México, entre abril de 2010 a marzo de 2013; las edades presentadas son de los cinco meses a los 17 años de edad, de los cuales siete son del género femenino y cinco del masculino. Las muestras de biopsias de inclusión en parafina y tinción de H&E a 400 X cumpliendo los criterios antes mencionados.

En el *cuadro II*; se hace la descripción de los síntomas presentados por cada uno de los casos, así como los hallazgos histopatológicos. De los pacientes reportados se describieron los síntomas asociados, los cuales son: dolor abdominal, seguido de náusea, vómito, epigastralgia, suboclusión intestinal y sangrado de tubo digestivo bajo.

No fue posible realizar estudios histopatológicos de seguimiento con respecto a poder confirmar la disminución de la infiltración tisular de los eosinófilos, con la disminución de los síntomas clínicos lo cual incluye la desaparición del sangrado macroscópico y los períodos de suboclusión intestinal referidos por el paciente y/o los padres del mismo.

RESULTADOS

Se identificaron 12 pacientes, la mediana de edad fue nueve años seis meses con un intervalo de cinco meses a 17 años, predominando el género femenino en 68% de los casos contra 32% del masculino. Dentro de los hallazgos histopatológicos encontramos esofagitis crónica leve en 11 de los 12 pacientes, sólo un caso de esofagitis eosinofílica con la presencia 60 eosinófilos pcf., gastritis crónica leve inactiva en 11 casos y gastritis crónica activa en un caso, en la región duodenal se presentan en 11 casos duodenitis crónica con infiltración eosinofílica que va de 12 eosinófilos por campo hasta 50 eosinófilos pcf.; sólo en un paciente se reportó ileítis crónica; y en la región del colon se presenta en dos pacientes colitis eosinofílica moderada con hiperplasia nodular linfoide, el segundo caso se reportó colitis con atrofia de la mucosa y fibrosis de la lámina propia. Se presentan los hallazgos histopatológicos en la *figura 1*.

En las *figuras 2 y 3* se muestra esta infiltración eosinofílica relacionada con el paciente que presentó suboclusión intestinal, encontrando una gran infiltración en región del colon asociado a fibrosis en lámina propia, lo que refuerza la idea de que entre mayor infiltrado eosinofílico mayor el daño tisular en las diversas regiones del trayecto intestinal.

Dentro de los síntomas clínicos descritos prevalece el dolor abdominal en el 75% de los casos, y a partir de la edad escolar en el 90%, seguido de náusea en un 41.6%; se hace la descripción en la figura 4.

DISCUSIÓN

La eosinofilia es un dato que aparece de forma relativamente frecuente en la práctica clínica, que en el tubo digestivo sirve como remodelador tisular; su importancia radica en dos aspectos principales: diagnóstico y patogenia.⁶ De los mecanismos que intervienen en el reclutamiento de los eosinófilos desde la circulación hasta los tejidos únicamente IL-5 y eotaxina regulan de manera específica la

migración eosinofílica. La IL-5 es una citoquina producida por células Th2 que induce el crecimiento, diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos. Hay descripciones en cuanto a la relación de la EE con el incremento en la producción de IL-13 e IL-15.^{7,8} El incremento de la IL-15 en los tejidos es seis veces mayor en los pacientes que presentan EE; así como hay una duplicación en sus valores a nivel sérico, lo cual activa a las células T para producir citocinas que estimulan a los eosinófilos.^{9,10}

Entonces la eosinofilia local produce inflamación por liberación de productos de sus gránulos como la proteína básica mayor (MBP; *major basic protein*), que es catiónica y citotóxica, la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN, *eosinophil-derived neurotoxin*), la proteína

Cuadro II. Descripción de síntomas y hallazgos histopatológicos de cada uno de los casos.

Edad	Datos clínicos	Hallazgos histopatológicos relacionados
5 m	Reflujo gastroesofágico, cólico, irritabilidad, disquecia y STDB no anemizante	Esofagitis crónica mínima focal, gastritis crónica duodenitis crónica hasta 17 eosinófilos pcf, sigmoiditis moderada con actividad hasta 30 eosinófilos pcf
2 a	Distensión, vómito, rectorragia	Esofagitis crónica leve, gastritis crónica con actividad leve, duodenitis crónica leve con eosinofilia tisular, 12 eosinófilos pcf; Colitis moderada con actividad leve, +40 eosinófilos pcf, hiperplasia de tejido linfoide, sigmoiditis moderada con actividad leve, +40 eosinófilos pcf
6 a	Dolor abdominal	Esofagitis crónica folicular, gastritis crónica folicular, duodenitis crónica leve con eosinofilia de la lámina propia hasta 25 eosinófilos pcf y atrofia focal de vellosidades intestinales
7 a	Epigastralgia, náusea, vómito y dolor abdominal	Esofagitis crónica leve, gastritis crónica leve, fragmento de adenoma foveolar, duodenitis crónica leve con 15 eosinófilos pcf, con hiperplasia linfoide y atrofia focal de vellosidades intestinales
9 a	Dolor abdominal	Esofagitis crónica leve con congestión de vasos capilares, gastritis crónica leve inactiva, hiperplasia focal de células endocrinas, Duodenitis crónica con eosinofilia de la lámina propia hasta 20 eosinófilos pcf, sin atrofia de vellosidades
10 a	Dolor abdominal, suboclusión intestinal de repetición	Esofagitis crónica leve, gastritis crónica leve inactiva duodenitis crónica linfoplasmocitaria con atrofia focal de vellosidades, 45 eosinófilos pcf, ileitis crónica linfoplasmocitaria inespecífica con hiperplasia linfoide florida y eosinofilia de la lámina propia, 40 eosinófilos pcf, colitis eosinofílica con atrofia de la mucosa y fibrosis de la lámina propia
12 a	Disfagia, náusea	Esofagitis eosinofílica, + 60 eosinófilos pcf
12 a	Dolor abdominal, náusea y vómito	Esofagitis crónica leve, gastritis crónica folicular inactiva, con hiperplasia focal de células endocrinas, duodenitis crónica folicular con eosinofilia hasta 50 eosinófilos pcf, con atrofia focal de vellosidades intestinales
12 a	Dolor abdominal	Esofagitis crónica leve, gastritis crónica inactiva, duodenitis crónica leve con hiperplasia nodular linfoide e incremento focal en el número de eosinófilos hasta 25 eosinófilos pcf, sin atrofia de vellosidades intestinales
13 a	Dolor abdominal	Esofagitis crónica mínima focal con glucogenización del epitelio, gastritis crónica focal inactiva con hiperplasia focal de células endocrinas, se encuentran 12 eosinófilos pcf, duodenitis crónica leve inespecífica, atrofia focal de vellosidades intestinales, se identifican 27 eosinófilos pcf
14 a	Náusea, dolor abdominal	Esofagitis leve, gastritis crónica leve con hiperplasia de células endocrinas, duodenitis crónica con actividad moderada, se identifican 25-30 eosinófilos pcf
17 a	Náusea, vómito, epigastralgia, dolor abdominal	Esofagitis crónica, gastritis crónica leve, duodenitis crónica inespecífica moderada con presencia de hasta 24 eosinófilos pcf, algunos degranulados e intraepiteliales

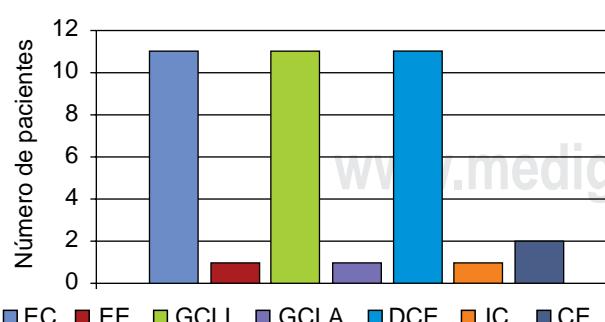
catiónica eosinofílica (ECP, *eosinophilic cationic protein*) y la peroxidasa derivada de eosinófilo (EPO, *eosinophil peroxidase*). La neurotoxina derivada de eosinófilo es una de muchas proteínas tóxicas que contienen los gránulos citoplasmáticos de eosinófilo.¹¹

Dado lo antes descrito podemos suponer que los mecanismos son mixtos, tanto mediados por IgE como por células T (no IgE), además de que los factores genéticos y ambientales son muy relevantes para el desarrollo de esta entidad patológica. Se ha descrito una relación de hasta 75% de estos pacientes que son atópicos y pueden presentar mejoría con dietas hipoalergénicas.^{12,13}

La descripción original de GPE divide a los pacientes dentro de subtipos, relacionándolos a la localización anatómica afectada por la infiltración eosinofílica, por ejemplo, si se ve afectada la mucosa se relaciona con diarrea y sangrado, la capa muscular se asocia a obstrucción, y serosa con ascitis. En más recientes descripciones, se prioriza el órgano que sufre la afección así como los síntomas que se presentan.¹⁴

En cuanto a nuestra serie de casos la mediana en la edad de nueve años seis meses presenta diferencias con otras series pediátricas presentadas por Busoni et al; donde la mediana es de 10 meses y Fun-Mien et al; con mediana de siete años cinco meses, con lo cual podemos mencionar que es variable la edad de presentación de GPE.^{15,16}

En series de casos pediátricos de 10 o más pacientes con GPE, se revisan comparativamente los hallazgos clínicos, en la serie de 10 casos de Busoni et al; se refieren a seis pacientes con diarrea (60%), cuatro pacientes con edema (40%), los síntomas de dermatitis, vómito, distención abdominal y detención de la ganancia ponderal se mencionan en los demás casos, compartiendo síntomas en el 20% de los pacientes. En nuestra serie no hay presencia de diarrea pero sí de vómito en el 33.3% de los casos, y no están presentes los otros



EC = Esofagitis crónica; EE = Esofagitis eosinofílica; GCLI = Gastritis crónica leve inactiva; GCLA = Gastritis crónica leve activa; DCE = Duodenitis crónica eosinofílica; IC = Ileitis crónica; CE = Colitis eosinofílica.

Figura 1. Hallazgos histopatológicos.

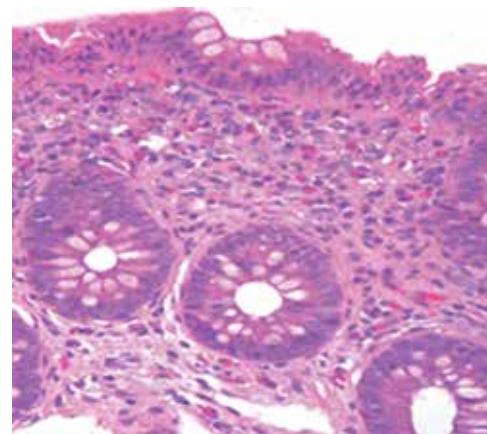


Figura 2. Mucosa del colon con incremento notable de eosinófilos en la lámina propria, algunos de los cuales infiltran el epitelio superficial (H&E 400X).

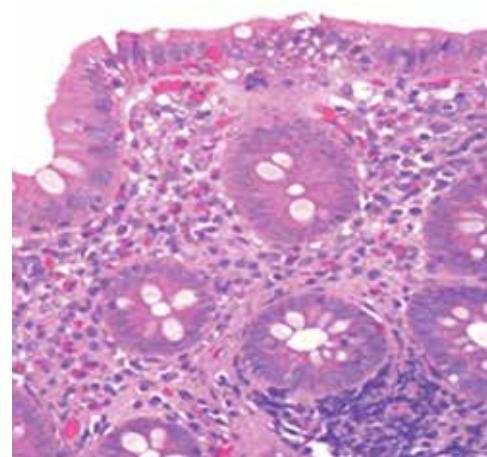


Figura 3. Mucosa colónica con eosinofilia superficial y fibrosis leve de la lámina propria (H&E, 400X).

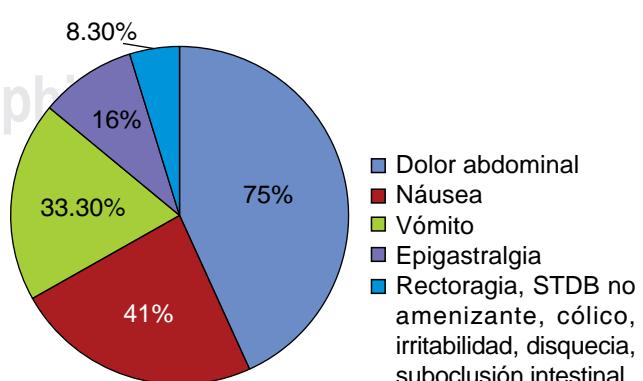


Figura 4. Cuadro clínico

síntomas referidos; hacemos la acotación de que en la serie de Busoni et al; la edad de nueve de los 10 pacientes es lactante, y sólo un paciente de edad escolar en comparativa a nuestra serie.¹⁵

En cuanto a la serie de 14 pacientes presentada por Fun-Mien et al, los síntomas incluyeron dolor abdominal en seis pacientes (64.3%); de éstos, cinco pacientes se encuentran en edad escolar, lo que correlaciona con nuestra serie de casos, los cuales se presentaron en nueve pacientes (75%) todos en edad escolar; los otros síntomas que podemos comparar son la presencia de vómito (7%), comparado con el 33.3% en nuestra serie y sangrado en heces (7%); que en nuestra serie es 8.3%. Los demás síntomas referidos por Fun-Mien et al, son anemia Hb < 8.0 g/dL (36%), hipoalbuminemia < 3.5 g/dL (14%) y detención en la ganancia ponderal (7%).¹⁶

Otra característica clínica es la suboclusión intestinal, que se han hecho descripciones de esta presentación por Shweiki et al, los cuales hacen referencia a un caso de obstrucción intestinal asociado a una masa cecal y Tran et al, que comenta una obstrucción intestinal asociada a GPE que simuló un cuadro de apendicitis aguda; así como por diversos autores pero en ninguno de los casos en pacientes pediátricos, como el descrito en nuestra serie.^{17,18}

Los hallazgos histopatológicos en nuestra serie presentan la asociación de esofagitis leve pero con datos de cronicidad, así como gastritis crónica, los casos que presentaban mayor infiltración eosinofílica se asociaban a mayor actividad, así como mayor daño en el tejido epitelial con atrofia de las vellosidades intestinales, esto también guarda relación con la degranulación eosinofílica. Se pone a consideración que este puede ser un punto a tomar en cuenta en la descripción de los hallazgos histopatológicos, porque pudiera presentarse no una gran infiltración eosinofílica, pero si hay presencia de eosinófilos degranulados éstos producen el daño tisular, sin la necesidad de un gran cúmulo de ellos.¹⁹

Una posibilidad a futuro es la realización de linfopoyetina estromal tímica que se encuentra en los casos de alteraciones de la regulación, con lo que se induce Th2 y el proceso inflamatorio, así como la determinación de Interleucina 4, 5, 9, 13; que se relaciona con migración eosinofílica en toda la mucosa del tracto digestivo.^{20,21}

Podemos comentar que en nuestro caso a pesar de obtener confirmación con RAST respecto a la asociación con algún alimento sólo en cuatro pacientes se confirmó algún tipo de alergia alimentaria; se decidió retirar a los alimentos alérgenos de la dieta y se refirió una mejoría clínica de los síntomas al mes de supresión de éste; en un futuro se pudiera valorar la realización de un estudio endoscópico con biopsias para poder valorar a nivel histológico la correlación con la mejoría clínica y disminución de la infiltración eosinofílica, así como tomar en consideración la restricción dietética del lácteo como parte del manejo en estos casos.^{22,23}

CONCLUSIÓN

La GPE es un padecimiento que ha adquirido relevancia en nuestro medio, por lo que se debe tomar dentro de los diagnósticos de exclusión en un cuadro asociado a dolor abdominal en edad preescolar y escolar, sin tener mejoría con tratamiento médico.

También consideramos relevante mencionar el cuadro de suboclusión intestinal como presentación en la GPE, y que debe ser tomado en cuenta como causa en los pacientes pediátricos.

Los hallazgos histopatológicos son la base del diagnóstico, por lo que es de suma importancia el recuento de eosinófilos por el médico patólogo, así como la descripción de la degranulación de los mismos.

Es importante sensibilizar a los médicos generales y pediatras con respecto a este padecimiento, con la intención de que estos pacientes se deriven a un centro de especialidades, para poder realizar el abordaje y tratamiento óptimo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fredy Chable Boy por facilitarme las imágenes histológicas que aparecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaijer R. Kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanals vom standpunkt des chirurgen aus. *Arch Klin Chir.* 1937; 188: 36.
2. Martin CJ, Vilar EP. Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. En: MF Argüelles (Ed.), Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Barcelona, España: OCEANO/Ergon. 2011, pp. 303-314.
3. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley A et al. Variation in prevalence; diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic-gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52 (3): 300-306.
4. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990; 31 (1): 54-58.
5. Le-Carlson M, Triadafilopoulos G, Pai RK, Kener JA. An evolving case of concurrent eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 2010; 57 (4): 842-844.
6. Furuta GT. Emerging questions regarding eosinophils role in the esophago-gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22 (6): 658-663.
7. Sánchez M, Solaguren A. Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. *Rev Esp Pediatr.* 2006; 62 (1): 53-58.
8. Furuta GT, Forbes D, Boey C, Dupont C, Putnam P, Roy S et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 234-238.
9. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-15 Promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol.* 2002; 168: 2464-2469.
10. Zhu X, Wang M, Mavi P, Rayapudi M, Pandey AK, Kaul A et al. Interleukin-15 expression is increased in human

- eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology*. 2010; 139 (1): 182-193.
11. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 147-174.
 12. Muñoz OE, Baños JF. Esofagitis eosinofílica: estado actual. *Iatreia*. 2013; 26 (1): 54-66.
 13. Schroeder S, Atkins D, Furuta GT. Recent advances in the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6 (6): 929-937.
 14. Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK et al. Summary of the first international gastrointestinal eosinophil research symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 370-391.
 15. Busoni VB, Lifschitz C, Christiansen S, de Davila MT, Orsi M. Gastroenteropatía eosinofílica: una serie pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2001; 109 (1): 68-73.
 16. Tien FM, Wu JF, Jeng YM, Hsu HY, Ni YH, Chang MH et al. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Neonatol*. 2011; 52: 272-278.
 17. Shweiki E, West JC, Klena JW, Kelley SE, Colley AT, Bross RJ et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass-a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (12): 3644-3645.
 18. Tran D, Salloum L, Tshibaka C, Moser R. Eosinophilic gastroenteritis mimicking acute appendicitis. *Am Surg*. 2000; 66: 990-992.
 19. Ingle SB, Hinge CI. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (31): 5061-5066.
 20. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014; 147 (6): 1238-1254.
 21. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic an proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilic: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 2015-2022.
 22. Kamath B, Markowitz J, Liacouras C. Allergy bowel disease and eosinophilic gastroenteritis. En: Wyllie R, Hyams J, Kay M. (Ed.), *Pediatric Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis managnemet*. Filadelfia: Elsevier Saunders. 2006, pp. 543-556.
 23. Epstein J, Warner JO. Recents advances in the pathophysiology and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44 (6): 802-812.

Dirección para correspondencia:
Dr. Jacobo Rodríguez Álvarez
Hospital Médica Sur
Puente de Piedra Núm. 150,
Col. Toriello Guerra,
Del. Tlalpan, 14000,
Ciudad de México, México.
Tel. 54247200 ext. 2201
E-mail: gastroped_28@yahoo.com.mx