

Hospital Clínicoquirúrgico Intermunicipal "Mártires del 9 de Abril" Sagua la Grande

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA. REPORTE DEL PRIMER CASO EN CUBA. CONSIDERACIONES PATOGÉNICAS

Dr. Modesto González Cortiñas,¹ Dr. José F. Martínez Delgado,² Dr. Natalio Ramón Artiles Vera,³ Dra. Lourdes Faurés Vergara,⁴ Dr. Luis Carlos Castillo Hernández⁵ y Lic. Carlos E. Gutiérrez Gerónimo⁶

RESUMEN

Se sabe que la gastroenteritis eosinofílica (GE) es un desorden raro donde existe una infiltración parcheada y variable de la pared del tracto gastrointestinal por eosinófilos maduros y los síntomas se correlacionan con el patrón de infiltración y el sitio afectado. Se hallan, con frecuencia, pacientes con formas mixtas de la enfermedad, el patrón menos común es la forma predominantemente subserosa, encontrada en menos del 10 % de los casos, con un líquido ascítico rico en eosinófilos. Aunque su patogénesis no está del todo clara, varias características sugieren alergia alimentaria. Se presentó una paciente de 59 años con cuadro de ascitis eosinofílica, dolor abdominal, vómitos y diarreas; tuvo pruebas cutáneas de alergia a alimentos positiva y títulos elevados de IgE. Se excluyeron otras causas de ascitis eosinofílicas y se llegó a la conclusión que se trataba de GE (Klein tipo III). Se explicó la relación entre eosinófilos y distintas citoquinas, así como la función de mediadores de la inflamación producidos por ellos en este modelo de enfermedad.

DeCS: GASTROENTERITIS/etiología; GASTROENTERITIS/quimioterapia; EOSINOFILIA; CUBA.

La gastroenteritis eosinofílica (GE) es una enfermedad inflamatoria rara de causa desconocida, caracterizada por infiltración eosinofílica focal o difusa, con edema hístico sin vasculitis, que puede interesar las diferentes capas de la pared

intestinal. Esta puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto, aunque el estómago e intestino delgado son los sitios más frecuentemente reportados.^{1,2}

¹Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

²Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Consultante. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

³Especialista de I Grado en Gastroenterología.

⁴Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

⁵Especialista de I Grado en Cirugía.

⁶Licenciado en Enfermería.

Esta entidad fue reconocida primeramente por *Kajiser* en 1937,³ hasta 1995, se reportaron en la literatura poco más de 250 casos, sin embargo, la GE es probablemente más común que lo indicado en los reportes de la literatura.⁴ *Ingelfinger* ha expresado que "la alergia gastrointestinal es un diagnóstico frecuentemente acariciado, ocasionalmente evaluado, y raramente establecido".¹

Para diagnosticar la GE debemos tener presente los siguientes criterios: presencia de síntomas gastrointestinales, una infiltración eosinofílica predominante en biopsia del tracto digestivo y la exclusión de otras causas de eosinofilia.⁵

Los síntomas se correlacionan con el patrón de infiltración y el sitio afectado. De acuerdo con la clasificación de Klein,¹ 3 patrones básicos pueden ser identificados:

1. Enfermedad predominantemente mucosa, en la que los pacientes experimentan náuseas posprandiales, vómitos y dolor abdominal y con la participación mucosa del intestino delgado, puede entonces aparecer diarreas y malabsorción.
2. Enfermedad predominantemente de la capa muscular, de lo que resulta un engrosamiento y rigidez de la misma en el segmento involucrado. Los músculos del antro gástrico y el píloro frecuentemente están afectados y producen síntomas de obstrucción; ésta puede ocurrir también en el intestino delgado.
3. Enfermedad predominantemente subserosa, es la más infrecuente, se halla en menos del 10 % de los casos, cursa con un líquido ascítico exudativo rico en eosinófilos. Teniendo en cuenta que hasta mayo de 1998 se habían reportado menos de 50 casos de la misma en la literatura médica,⁶ es que presentamos nuestra paciente, que constituye el primer reporte de GE en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 59 años de edad, raza negra, ama de casa, fue ingresada el 31 de mayo de 1999 en el servicio por epigastralgia, vómitos, diarreas y ascitis de 10 d de evolución. Antecedentes de cuadro similar 10 años antes, con resolución espontánea de los síntomas al mes de evolución, no fue estudiada. Refiere antecedentes de dermatitis con el uso de algunos productos químicos y ha notado prurito cuando ingiere chocolate y soja. No ingiere vegetales, nunca ha comido berro y no tiene perros ni gatos en casa.

En esta oportunidad, la epigastralgia era intensa, acompañada de vómitos posprandiales precoces y diarreas líquidas frecuentes y voluminosas. Cuatro días después se constata ascitis y aparecen lesiones papulopruriginosas en miembro superior izquierdo. En la atención primaria se le había realizado: Hb = 114 g/L, leucocitos: $11,8 \times 10^9/L$, P: 0,22; L: 0,10; eosinófilos: 0,68; VSG: 3 mm/h, bilirrubina total: 16,2 mmol/L, y coagulograma, normal.

Ultrasonido abdominal: Se constata ascitis, sin otras alteraciones.

Ya ingresada se le realizan 4 exámenes parasitológicos en heces fecales con resultados negativos, 2 de ellos por método de Baerman; así como antígeno para fasciola en heces fecales, que resultaron negativos.

El 6 de junio de 1999 se realiza laparoscopia: el hígado no rebasa el reborde costal derecho, es de color rojo naranja y de superficie lisa. Asas delgadas muy distendidas a los segmentos visualizados, con serosa normal. Se observa moderada cantidad de líquido ascítico que forma lagos en las zonas declives del cual se tomó muestra.

Líquido ascítico: amarillo turbio; glucosa: 4,8 mmol/L; Rivalta: positivo; células 76 x mm³; P: 0,52; L: 0,08; eosinófilos: 0,38. Citología del líquido ascítico: negativo de células neoplásicas, con presencia de abundantes polimorfonucleares eosinófilos (fig. 1). Conteo absoluto de eosinófilos: 6,6 x 10⁹/L.

El 9 de junio de 1999 se comienza tratamiento empírico con tiabendazol por 5 d, pero no se obtuvo respuesta clínica. El 14 de junio se realiza gastroduodenoscopia. Se observan algunos pliegues edematosos en torno al píloro. Se realiza un ponchamiento en mucosa gástrica y otro en duodeno.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Mucosa duodenal que muestra infiltrado mixto de linfocitos, plasmocitos y presencia notable de polimorfonucleares eosinófilos en lámina propia > 10 x C (fig. 2).

Estudio hematológico realizado posterior al tratamiento antihelmíntico: Hb=124 g/L; leucocitos: 12,0 x 10⁹/L;

P: 0,24; L: 0,18; monocitos: 0,03; eosinófilos: 0,55; VSG: 7 mm/h; conteo absoluto de eosinófilos: 9,9 x 10⁹/L.

Medulograma y biopsia de médula ósea: hiperplasia granulopoyética con gran predominio de eosinófilos. Se descarta infiltración de proceso maligno hematológico.

Se repitió la paracentesis y se obtuvo un líquido amarillo turbio; Rivalta positivo; glucosa: 5,4 mmol/L y células: 902 x mm³ predominio eosinófilos.

Se definió el caso como GE variante subserosa e hicimos ensayo terapéutico con ketotifeno sin obtener respuesta. Se comenzó entonces con 20 mg/d de prednisona, se alcanzó una respuesta sorprendente, pues al quinto día estaba asintomática. Al mes retiramos el tratamiento. Ya lleva un año asintomática, con ganancia de peso. Sólo mantiene muy ligera eosinofilia periférica y ocasionales epigastralgias que no han requerido tratamiento.

Al año de evolución realizamos en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" los estudios inmunológicos siguientes: electroforesis de proteínas e inmunocomplejos circulantes: normales, ANA: negativo; IgE sérica > 2 000 UI/mL

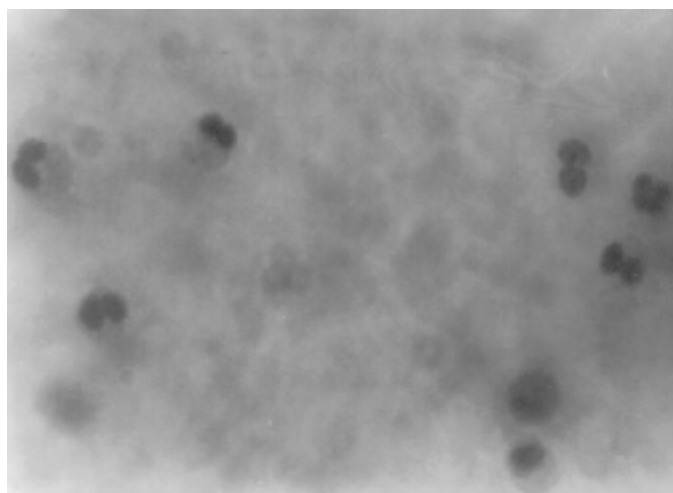
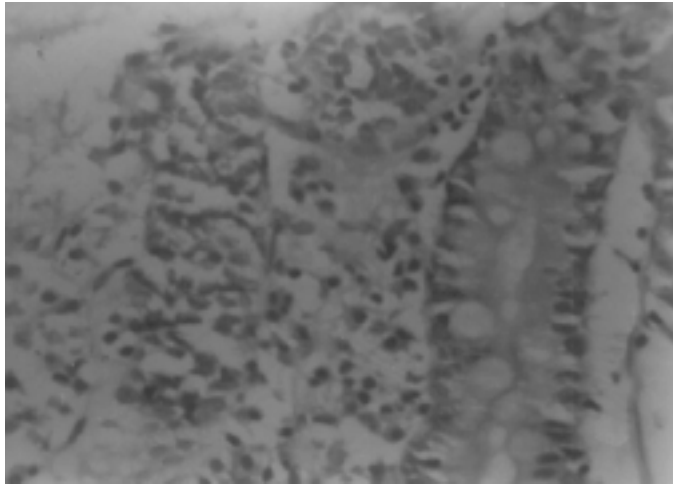


Fig. 1. Líquido ascítico con presencia predominante de polimorfonucleares eosinófilos y ocasionales células mesoteliales (hematoxilina y eosina, x 100).

Fig. 2. *Mucosa duodenal que muestra presencia notable de polimorfonucleares eosinófilos en lámina propia > 10 x HPF (hematoxilina y eosina, x 40).*



(niveles muy altos), prueba de alergia cutánea a los alimentos, positiva a la judía, trigo, cocoa, caseína de vaca, maíz y frijol negro. Además, examen parasitológico en heces fecales por método de Baerman, en el Instituto "Pedro Kourí": negativo. Todo esto confirma el diagnóstico.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente con ascitis eosinofílica y otras manifestaciones gastrointestinales de comienzo agudo, con eosinofilia periférica acentuada, que luego de ser excluidas otras entidades que pudieran explicar este cuadro clínico,^{3,6-9} se ensayó tratamiento esteroideo teniendo espectacular respuesta. La recurrencia de los episodios, la alergia a algunos alimentos detectada por la propia paciente, y la prueba de alergia cutánea positiva, con altos niveles séricos de IgE, así como la infiltración por eosinófilos de la lámina propia de la mucosa duodenal entre otros elementos confirman el diagnóstico de GE con forma predominantemente subserosa (Klein tipo III).

El hallazgo de ascitis eosinofílica siempre requiere la investigación de sus principales causas.⁶ El diagnóstico diferencial de mayor dificultad en nuestro país tropical fue la helmintiasis, se le realizan repetidos exámenes de heces fecales y biopsia duodenal, todos negativos de parásitos; tampoco tuvo respuesta al tratamiento antihelmíntico empírico que se usó, por lo que fue excluida esta posibilidad. Además, de haber tenido una estrongiloidiasis hubiese aparecido un síndrome de hiperinfestación devastador con el tratamiento esteroideo empleado. Otras entidades responsables de ascitis eosinofílica son descartadas en la paciente por la ausencia de evidencias clínicas, exámenes de laboratorio negativos y por la propia evolución.

CAUSAS DE ASCITIS EOSINOFÍLICA

- Parasitarias.
- Gastroenteritis eosinofílica.
- Vasculitis.
- Rotura de quiste hidatídico.

- Linfomas.
- Síndrome hipereosinofílico.
- Diálisis peritoneal crónica.

Los pacientes con GE frecuentemente tienen formas mixtas de la enfermedad, aunque uno de los 3 patrones usualmente predomine.^{1,10} En nuestra enferma predominó la ascitis eosinofílica; si bien, otras manifestaciones gastrointestinales estuvieron también presentes, explicadas por la infiltración eosinofílica encontrada en la mucosa duodenal. La lesión mucosa en esta enfermedad es parcheada; por tanto, los intentos de hacer el diagnóstico por biopsia peroral deben ser abandonados sólo después de un mínimo de 8 muestras examinadas.³

Desde el punto de vista histológico, el infiltrado diagnóstico de la GE ha sido definido como 10 a 50 eosinófilos por campo, difusos o multifocal, dentro de la lámina propia,¹⁰ criterio que cumplió nuestra paciente.

La ascitis eosinofílica sola, en el contexto de la GE puede ser encontrada. El engrosamiento seroso del intestino delgado y aún del colon, con infiltrados eosinófilos puede ser observado en esta rara forma de la enfermedad. Pueden presentarse infiltraciones pleurales eosinofílicas.¹

El mecanismo mediante el cual la infiltración eosinofílica produce alteraciones funcionales en la GE no está del todo claro. Desde que *Paul Ehrlich* describió el eosinófilo en 1880,⁹ transcurrieron muchos años sin que se tuviesen ideas acertadas acerca de la significación fisiológica de esta célula hemática y sin que hubiese un concepto claro de la participación de sus alteraciones en diversos cuadros patológicos. Hoy se sabe que en pacientes con eosinofilia secundaria, las células hematopoyéticas son normales y la producción incrementada de eosinófilos es un proceso reactivo regula-

do por citoquinas, por la activación de linfocitos T auxiliares (TH2).^{11,12}

Los polimorfonucleares eosinófilos pueden estar implicados en muchos desórdenes digestivos.³ Su participación está bien establecida en la GE, la cual se ha convertido en modelo para estudio de la toxicidad eosinofílica en el tracto digestivo.¹² El mecanismo para el reclutamiento intestinal de eosinófilos y su activación pudiera ser inducido por la sobreproducción de una de estas 3 citoquinas: interleuquina 5 (IL-5), interleuquina 3 (IL-3) y factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos (GM-CSF).¹³ Estas citoquinas están codificadas por genes ligados al cromosoma 5q31, y la IL-5 es la más importante de todas en la diferenciación selectiva de los eosinófilos.¹⁴

La migración de los eosinófilos dentro de los tejidos está iniciada por las moléculas quimioatrayentes locales. Dos nuevas quimioquinas descritas, las eotaxinas 1 y 2,^{14,15} son relativamente específicas para los eosinófilos y su efecto aumenta por la IL-5.

Esta migración desde la circulación a los tejidos se realiza paso a paso entre las células endoteliales, mediada por las moléculas de adhesión en las células endoteliales. Los eosinófilos, a diferencia de los neutrófilos, pueden sobrevivir en los tejidos por períodos prolongados (quizás semanas), lo cual depende de las citoquinas en su microentorno; así, la IL-3, IL-5, y el GM-CSF inhiben la apoptosis de los eosinófilos en los tejidos.¹⁴ Se ha demostrado que los linfocitos TH2, eosinófilos y mastocitos activados son una potente fuente de IL-5 en la mucosa intestinal humana.¹⁶ Los linfocitos TH2 son esenciales en la respuesta inflamatoria tardía, porque ellos producen citoquinas que proporcionan la respuesta alérgica (IL-4, e IL-13) que regula la IgE y la molécula 1 de adhesión

celular vascular (VCAM-1). Los eosinófilos bajo el control de los TH2 son las células efectoras esenciales en esta respuesta inflamatoria lenta.¹⁴ Los factores genéticos y las condiciones de exposición antigénicas determinan la contribución relativa de las células cebadas y las células T en la regulación de los eosinófilos.

Del 20 al 30 % de la población hereda una predisposición a la atopia y la producción asociada de anticuerpos IgE contra los antígenos comunes ambientales. Varios genes son probablemente los responsables. Estudios de mapeo han identificado genes candidatos que incluyen el gen para la alta afinidad del receptor IgE y un *locus* cerca para la IL-4 y la IL-5 en el cromosoma 5q31. La presentación de eosinofilia ha sido recientemente mapeada en un *locus* cerca de los genes clase I del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6.¹⁴ Finalmente, el mecanismo mediante el cual la infiltración eosinofílica pudiera producir alteraciones funcionales en la GE es porque los eosinófilos producen varios mediadores de la inflamación como los leucotrienos C4 y factor activador de plaquetas. Asimismo, los prominentes gránulos de los eosinófilos contienen proteínas potencialmente citotóxicas.^{9,10,14} La liberación de estas sustancias puede dañar directamente las células del tracto gastrointestinal. La proteína básica mayor y la peroxidasa de los eosinófilos pueden causar daño indirecto por la activación de las células cebadas para liberar histamina y otras sustancias potencialmente dañinas.

Estas toxinas liberadas podrían producir daño en los nervios gástricos y de los músculos de lo cual resulta entonces un vaciamiento gástrico retardado, náuseas, vómitos y dolor epigástrico.¹⁰

Las causas de la GE continúan oscuras aunque hay evidencias que sugieren una base alérgica en el proceso como eosinofilia periférica e hística, una alta frecuencia de enfermedades alérgicas pasadas o presentes en estos pacientes, así como la impresión por parte del enfermo de que varios alimentos pueden desencadenarle los síntomas gastrointestinales. Además, un grupo de pacientes con GE tiene niveles elevados de IgE y se acompañan de prueba cutánea para los alimentos, positiva.¹ Algunos autores han sugerido que es una forma frustrada de una enfermedad colágeno-vascular, que recuerda el síndrome de Churg-Strauss; o que es una respuesta a una infestación helmíntica.¹⁷

El curso de la enfermedad puede ser recurrente como en esta paciente. Los enfermos con síntomas importantes pueden ser tratados con corticoesteroides, después que otros desórdenes sistémicos asociados con eosinofilia periférica han sido excluidos, con respuestas favorables casi siempre. Ocasionalmente, el cromoglicato sódico, ketotifeno y/o eliminación de dietas han sido efectivos. En nuestra experiencia no hubo respuesta al ketotifeno. En reportes recientes se ha tratado la GE con inhibidores de leucotrienos como montelukast.¹⁸

SUMMARY

It is known that eosinophilic gastroenteritis is a rare disorder in which there is a patchy variable infiltration of the gastrointestinal tract wall by mature eosinophils, and symptoms are correlated with the pattern of infiltration and the affected site. Frequently, there are patients with mixed forms of the disease, the less common pattern is the predominantly subserosal form found in less than 10 % of cases, with eosinophil-rich ascitic liquid. Although the pathogenesis is not clear, several characteristics suggest food allergy. A 59-years-old patient presented with a

picture of eosinophilic ascitis, abdominal pain, vomit and diarrheas, she also had positive food allergy skin tests and high IgE titers. Other causes of eosinophilic ascitis were excluded and it was concluded that the disease was eosinophilic gastroenteritis (Klein type III). The relationship between eosinophils and various cytokines as well as the function of inflammation mediators produced by both of them in this type of disease was explained.

Subject headings: GASTROENTERITIS/etiology; GASTROENTERITIS/drug therapy; EOSINOPHILIA; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
2. Karande T, Oak SN, Trivedi A, Karmarkar S, Kulkarni B, Kalgutkar A. Proximal jejunal obstruction due to eosinophilic gastroenteritis. *J Postgrad Med* 1996;42:121-3.
3. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis - a complex disease entity. *Am J Med* 1979;67:1097-104.
4. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnson JC, Greenson JK, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imag* 1995;20:406-13.
5. Kalantar SJ, Marks R, Lambert JR, Badov D, Talley NJ. Dyspepsia due to eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 1997;42:2327-32.
6. Leveque L, Michiels C, Collet E, Jouve JL, Lorcerie B, Lambert D. Eosinophilic ascites and urticaria. *Rev Med Intern* 1998;19:334-7.
7. Prados C, Álvarez-Sala R, Barbado Hernández FJ. Vasculitis de Churg-Strauss: recuerdo y actualización. *Med Clin (Barc)* 1996;107:62-8.
8. Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome of pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis: case report and review of literature. *Am J Med* 1975;58:417-23.
9. García de La Llana F, Bubeo Dacal P, Bonilla Gracia MC, Díaz Rodríguez E, Vidan Ruiz F, Soria Monge A, et al. Síndrome hipereosinofílico asociado a malformaciones osteoconjuntivas. Contribución a la descripción clínica de una rara entidad. *Rev Clin Esp* 1982;165:281-4.
10. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1992;326:1342-9.
11. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341:1112-20.
12. Carre D, Debonne JM, Rey P, Coton T, Guisset M. Eosinophilic gastroenteritis: an example of gastrointestinal toxicity of eosinophils. *Med Trop* 1998;58:485-8.
13. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, Capron M, Coriot A, Colombel JF, et al. Interleukin-3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996;110:768-74.
14. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
15. Rankin SM, Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol Med Today* 2000;6:20-7.
16. Lorentz A, Schwengberg S, Mierke C, Manns MP, Bischoff SC. Human intestinal mast cells produce IL-5 in vitro upon IgE receptor cross-linking and in vivo in the course of intestinal inflammatory disease. *Eur J Immunol* 1999;29:1496-503.
17. Shimamoto C, Hirata I, Ohshiba S, Fujiwara S, Nishio M. Churg-Strauss Syndrome (allergic granulomatous angiitis) with peculiar multiple colonic ulcer. *Am J Gastroenterol* 1990;85:316-9.
18. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:506.

Recibido: 5 de septiembre del 2000. Aprobado: 9 de noviembre del 2000.

Dr. *Modesto González Cortiñas*. Hospital "Mártires del 9 de abril". Carretera Circuito Norte km 1, Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. CP: 52310. e-mail:sagua@undoso.vcl.sld.cu