



## Colitis eosinofílica en pacientes pediátricos intervenidos de enfermedad de Hirschsprung

Javier Blasco Alonso<sup>a</sup>, Juliana Serrano Nieto<sup>b</sup>, Francisco Girón Fernández-Crehuet<sup>c</sup>, Begoña Carazo Gallego<sup>d</sup>, Víctor M. Navas López<sup>a</sup>

Publicado en Internet:  
30-noviembre-2017

Javier Blasco Alonso:  
javierblascoalonso@yahoo.es

<sup>a</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. UGC de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Grupo IBIMA Multidisciplinar Pediátrico. Universidad de Málaga. Málaga. España • <sup>b</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. UGC de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España • <sup>c</sup>Unidad de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España • <sup>d</sup>UGC de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

### Resumen

**Introducción:** la colitis eosinofílica suele debutar con signos de enterocolitis, aunque hay casos descritos en los que se diagnostica tras episodios de obstrucción intestinal subaguda. Presentamos nuestra experiencia en niños diagnosticados de colitis eosinofílica que han sido intervenidos previamente de enfermedad de Hirschsprung.

**Resultados:** 7 de los 44 pacientes intervenidos por enfermedad de Hirschsprung fueron diagnosticados de colitis eosinofílica. Mediana de edad de cirugía de enfermedad de Hirschsprung: tres meses; mediana de edad de colitis eosinofílica: 21 meses. Debutaron con diarrea mucosanguinolenta seis casos. Seis de siete niños presentaron cuadro de enteritis previo al diagnóstico de colitis eosinofílica y uno de siete rectorragia. El cribado infeccioso fue negativo en todos los casos. El diagnóstico de colitis eosinofílica mediante biopsia en todos los casos. Un paciente sin tratamiento, tres con fórmula elemental y solo dos con esteroides sistémicos (uno de ellos requirió cirugía finalmente). En todos los niños tratados se resolvió el cuadro, salvo en un caso que precisó instauración de nutrición parenteral y finalmente resección colónica con ileostomía.

**Conclusiones:** en nuestra serie, hemos encontrado asociación entre enfermedad de Hirschsprung y colitis eosinofílica. En todos los casos se ha encontrado relación temporal entre ambas patologías, siendo siempre el diagnóstico de colitis eosinofílica posterior a la intervención quirúrgica por enfermedad de Hirschsprung. La exclusión de las proteínas de la leche de vaca y el empleo de antiinflamatorios han sido efectivos en la mayoría de los casos.

### Palabras clave:

- Alergia e Inmunología
  - Colitis
- Enfermedad de Hirschsprung
- Hemorragia

## Eosinophilic colitis in children after surgery for Hirschsprung disease

### Abstract

**Introduction:** eosinophilic colitis tends to appear with signs of enterocolitis, although cases have been described after episodes of subacute intestinal obstruction. We present our experience in children diagnosed with eosinophilic colitis who had been previously operated for Hirschsprung disease.

**Results:** 7 out of 44 patients who underwent Hirschsprung disease were diagnosed with eosinophilic colitis. Median age of surgery for Hirschsprung disease was 3 months and the median age of diagnosis of eosinophilic colitis 21 months. Six cases debuted with diarrhea with blood. Six of seven children had enteritis prior to diagnosis of eosinophilic colitis and one of seven rectal bleeding. The infectious screening was negative in all cases. The diagnosis was performed by biopsy in all cases, compatible with eosinophilic colitis. Treatment: one patient did not require treatment, three children needed elemental formula and two patients systemic steroids (one of them finally required surgery). In all treated children the clinical picture was resolved, except in one case in which, given the persistence and impact of symptoms, required parenteral nutrition and finally colonic resection with ileostomy.

**Conclusions:** In our series, we found some association between Hirschsprung disease and eosinophilic colitis. In all cases it was found a certain temporal relationship between the two diseases, always eosinophilic colitis after surgery for Hirschsprung disease. The exclusion of cow's milk proteins and the use of anti-inflammatory drugs have been effective in most cases.

### Key words:

- Allergy and Immunology
- Eosinophilic colitis
  - Hemorrhage
- Hirschsprung disease

Cómo citar este artículo: Blasco Alonso J, Serrano Nieto J, Girón Fernández-Crehuet F, Carazo Gallego B, Navas López VM. Colitis eosinofílica en pacientes pediátricos intervenidos de enfermedad de Hirschsprung. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:e141-e145.

## INTRODUCCIÓN

Los desórdenes eosinofílicos gastrointestinales son entidades muy poco frecuentes, descritas por primera vez por Kaijser en 1937; son un grupo heterogéneo de trastornos gastrointestinales poco frecuentes, de etiopatogenia poco clara, que afectan tanto a niños como a adultos. Se caracterizan por la presencia de un intenso infiltrado eosinofílico en la histopatología de uno o múltiples segmentos desde el esófago hasta el recto, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia (reacciones medicamentosas, infecciones parasitarias, malignidad, etc.)<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas son variables y los síntomas están condicionados por el grado de infiltración eosinofílica de la pared, el número de capas afectadas y del segmento del tracto gastrointestinal implicado.

La colitis eosinofílica (CE) es producida por una reacción inflamatoria frente a diversos alérgenos alimentarios, siendo el más frecuente las proteínas de leche de vaca. Los síntomas de presentación varían desde diarrea, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso hasta la obstrucción intestinal aguda, aunque suele debutar con signos de enterocolitis, aunque hay casos descritos en los que se diagnostica tras episodios de obstrucción intestinal subaguda.

La enfermedad de Hirschsprung (EH) es un trastorno en el desarrollo del sistema nervioso entérico caracterizado por la ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico y submucoso en el intestino. Entre la 5.<sup>a</sup> y la 12.<sup>a</sup> semana de gestación, mientras el feto está creciendo y desarrollándose, se forman las células nerviosas en el tracto digestivo, comenzando por la boca y terminando en el ano. Por razones desconocidas, las células nerviosas no crecen más allá de cierto punto en el intestino del feto<sup>2</sup>. La EH es la causa más común de alteración de la motilidad intestinal congénita que ocurre en 1 de cada 4400 a 1 en 7000 nacidos vivos. La infiltración inflamatoria de los plexos entéricos es poco frecuente y suele ser linfoplasmacítica<sup>3</sup>.

Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo de nuestra experiencia en niños diagnosticados de

colitis eosinofílica y que hayan sido intervenidos de EH en el periodo de enero de 2000 a julio de 2015. Definimos CE como la presencia en biopsias colónicas de > 20 eosinófilos por campo de gran aumento (Eo × CGA).

## CASOS CLÍNICOS

En el periodo estudiado, en nuestra área de influencia ha habido 157438 recién nacidos vivos y en nuestra unidad se ha estudiado un total de 44 pacientes afectados de EH. De ellos, han sido diagnosticados de colitis eosinofílica asociada a EH siete pacientes, siendo seis de ellos varones. Tienen una mediana de edad de cirugía para la EH de tres meses y una mediana de edad al diagnóstico de CE de 21 meses (RIQ 8-31). La mediana de tiempo que ha transcurrido entre la cirugía y la aparición de la CE es de nueve meses (RIQ 7-24). Todos son de etnia caucásica. No hay antecedentes personales ni familiares de alergia en ninguno de los casos.

En lo referente a la sintomatología, seis de siete debutaron con diarrea mucosanguinolenta prolongada o de repetición y otro caso solo ha presentado hematoquecia de forma aislada. El despistaje infeccioso fue negativo en todos los casos. Ningún paciente presentó eosinofilia periférica (Tabla 1) ni elevación de Ig E.

El diagnóstico de confirmación de CE se realizó mediante biopsia endoscópica en todos los casos, siendo la histología compatible con signos de inflamación crónica en la mucosa del colon junto con la definitoria infiltración de eosinófilos en la lámina propia (40-80 por campo en nuestra serie) y con zonas de hiperplasia linfoide y leve criptitis focal con microabscesos crípticos y cambios regenerativos glandulares. En todos los casos se realizó IgE específica en sangre a los principales alérgenos alimentarios según edad (siendo siempre realizada la leche de vaca en todos ellos).

En cuanto al tratamiento, solo el paciente de mayor edad al diagnóstico de la CE no precisó ningún tratamiento, resolviéndose la diarrea, que era escasamente sanguinolenta, tras pocas semanas. En

**Tabla 1. Casos de colitis eosinofílica asociada a enfermedad de Hirschsprung**

Caso	Sexo	Edad cirugía EH (meses)	Edad diagnóstico CE (meses)	Antecedentes familiares o personales de alergia	Síntomas	Eosinófilos en plasma (/mm <sup>3</sup> )	RAST a principales alérgenos	Terapia dietética	Tratamiento farmacológico	Evolución
1	V	9	21	No	Rectorragia	300	Negativo	Dieta elemental seguida de dieta hipoalérgica amplia	5-ASA + esteroides sistémicos	Cirugía
2		3	9		Diarrea prolongada + rectorragia	180		Dieta sin proteínas de leche de vaca	5-ASA	Resolución
3		12	21	140		5-ASA + esteroides sistémicos				
4		7	31	210		No				
5		1	8	130		No				
6		1	8	200		No				
7	M	2	43	300		No				

5-ASA: mesalazina; CE: colitis eosinofílica; EH: enfermedad de Hirschsprung; M: mujer; RAST: Radio Allergo Sorbent Test; V: varón.

seis de los siete pacientes se empleó dieta hipoalérgica con exclusión de proteínas de leche de vaca, siendo necesario en tres de ellos ampliar la exclusión a algunos de los principales alimentos alérgicos y finalmente emplear fórmula elemental; en cuatro de los siete se utilizó tratamiento antiinflamatorio tópico con mesalazina. Se empleó montelukast solo en uno, y en los tres más mayores al debut de la CE se necesitó emplear esteroides sistémicos. Evolucionaron favorablemente seis pacientes, con resolución del cuadro tras varios meses, habiendo un caso en el que, ante la persistencia y repercusión de los síntomas, se precisó instauración de nutrición parenteral y finalmente resección colónica con ileostomía, tras haber tenido varios abscesos perianales de repetición.

## DISCUSIÓN

Hemos descrito siete niños con diferentes presentaciones de un síndrome eosinofílico reversible adquirido en asociación con EH. Esto nos habla de una incidencia de EH de un caso por cada 3578 recién nacidos vivos, lo que es algo mayor de lo descrito en la bibliografía, y una aparición de colitis eosinofílica en un 15,9% de los casos de EH.

La colitis eosinofílica o alérgica ha sido descrita como una entidad común<sup>4</sup>, pero su prevalencia exacta es desconocida en Pediatría. La principal manifestación clínica de la enfermedad es la presencia

de sangre en las heces, asociada o no con diarrea y en general, el niño no presenta pérdida de peso ni deterioro del estado de salud general. En todas las descripciones recogidas en este artículo, se informó de la manifestación clínica de la sangre en las heces, mientras que la diarrea se informó en solo el 28,3% de los casos.

El diagnóstico de la CE causada por alergia a proteínas de leche de vaca debería establecerse basado en la historia y el examen físico completo y es importante excluir el diagnóstico diferencial de la hemorragia rectal con entidades tales como infecciones, enterocolitis necrotizante, invaginación intestinal y fisura anal. Hasta la fecha, no hay pruebas no invasivas para confirmar el diagnóstico. La eosinofilia se suele encontrar en aproximadamente el 50% de los pacientes con CE, siendo normal la cifra de eosinófilos sistémicos en todos los casos de nuestra serie<sup>5</sup>. La prueba cutánea y la medición de IgE específica frente a la leche de vaca pueden mostrar resultados negativos en los bebés, como se identifica en la presente revisión. El estudio diagnóstico puede realizarse mediante procedimientos invasivos como la sigmoidoscopia y la colonoscopia, siempre asociados con biopsias locales<sup>6</sup>.

Los hallazgos más comunes son la amplia participación mucosa del recto y el colon con áreas de erosión intercaladas con las de la mucosa normal. También se puede observar hiperplasia nodular linfoide. El análisis histológico de nuestra serie es

el característico de la alergia a los alimentos y da a conocer signos de inflamación e infiltración de eosinófilos en mucosa intestinal y en lámina propia<sup>7</sup>. Aunque hay controversias, la presencia de más de 20 eosinófilos por campo de alto aumento se considera generalmente indicativa de la infiltración eosinofílica. La indicación de estos procedimientos debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas de cada caso en particular.

En nuestra serie, hemos encontrado asociación temporal entre EH y CE ya que en todos los casos se ha encontrado relación temporal entre ambas patologías, siendo siempre el diagnóstico de CE varios meses tras la intervención quirúrgica por EH.

La prevalencia de la alergia a los alimentos se ha incrementado en las últimas décadas, sobre todo en población pediátrica y los alimentos más a menudo relacionados son la leche, los huevos, soja, cacahuetes, nueces, mariscos y kiwi, aunque la alergia a la proteína de la leche de vaca es la más común, por lo que en todos los casos se planteó su retirada ante la ausencia de sensibilizaciones en los test alérgicos. Diversas intervenciones dietéticas se han utilizado para tratar a los pacientes con gastroenteritis eosinofílica. La evidencia concreta en cuanto a la eficacia de tales tratamientos en inducir la remisión de la enfermedad es, sin embargo, deficiente<sup>8</sup>. La exclusión de proteínas de la leche de vaca, así como el empleo de antiinflamatorios, ha sido efectiva en la mayoría de nuestros casos, siendo necesarios los esteroides sistémicos solo en dos casos. En general, en los tres casos que respondieron a la retirada alérgica exclusivamente, cuando el alérgeno se excluyó de la dieta, el sangrado

desapareció dentro de las siguientes 72 a 96 horas, con un periodo máximo de espera de dos semanas, lo cual sí suele coincidir con lo descrito en la literatura médica<sup>9</sup>. Los tres bebés con las colitis eosinofílicas más graves, que no respondieron a la dieta de eliminación, se debieron alimentar exclusivamente con fórmula elemental. Debido a la relativa falta de buen diseño y de estudios de alta calidad, el uso inequívoco del tratamiento dietético de pacientes con colitis eosinofílica no puede ser apoyado. Deberían llevarse a cabo investigaciones futuras.

Haciendo un seguimiento de los pacientes registrados durante un periodo de entre 5 y 13 años, ninguno desarrolló enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad maligna, trastorno alérgico ni alteración de la motilidad intestinal. Además, la ubicación proximal del infiltrado sugiere que puede representar un hallazgo secundario en lugar de una causa primaria de aganglionismo.

En resumen, hemos descrito una variante de gastroenteropatía eosinofílica en el que la rectorragia y la diarrea prolongada se asoció con un aganglionismo previo, teniendo lugar un proceso inflamatorio mucoso que logra ser controlado con medidas hipoalérgicas en general.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

CE: colitis eosinofílica • EH: enfermedad de Hirschsprung.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15:58.
2. Butler Tjaden NE, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res.* 2013;162:1-15.
3. Fernández Ibieta M, Sánchez Morote JM, Martínez Castaño I, Cabrejos Perotti K, Reyes Ríos P, Rojas Ticona J, *et al.* Quality of life and long term results in Hirschsprung's disease. *Cir Pediatr.* 2014;27:117-24.
4. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, *et al.* A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010;10:25-31.

5. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221-9.
6. Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol.* 2009;37:36-42.
7. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in gastrointestinal disorders: eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases, and parasitic infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35:413-37.
8. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Redondo O, Tenias JM. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:56-64.
9. Yang M, Geng L, Chen P. Effectiveness of dietary allergen exclusion therapy on eosinophilic colitis in Chinese infants and young children  $\leq 3$  years of age. *Nutrients.* 2015;7:1817-27.