

Actualización sobre la Gastroenteritis Eosinofílica

Dr. Luis Fernández Fajardo *.

Lic. Odenis Castro Castillo **.

* Especialista de primer grado de Medicina Interna.

** Licenciada en enfermería.

RESUMEN

La Gastroenteritis Eosinofílica es una enfermedad poco frecuente descrita por primera vez en 1937 por Kaijser⁽¹⁾ que se caracteriza por infiltración eosinofílica tanto tisular como del tracto digestivo. La localización múltiple del proceso inflamatorio, así como las distintas capas que desde el punto de vista histológico puede afectar, hace que esta entidad nosológica tenga distintas formas clínicas de presentación. A principios de los años 80s, el profesor Dr. Antonio San Martín Marichal, después de los exámenes clínicos y de laboratorio adecuados, diagnosticó de forma brillante, como portadora de esta rara enfermedad, a una joven que había ingresado por ascitis en el servicio de Medicina Interna del hospital General Calixto García. En ese momento, sólo había un reporte de Gastroenteritis Eosinofílica en Cuba⁽²⁾. Hemos seguido posteriormente la evolución de la paciente, modificando tratamientos a la luz de los nuevos medicamentos aparecidos para su control. Es lo anterior, lo que nos indujo a realizar esta revisión que también sería un homenaje para ese profesor de profesores de las Ciencias Médicas y la Pedagogía aplicada a ellas, que fue el Dr. San Martín Marichal.

Palabras claves: Eosinófilos, Gastroenteritis eosinofílica, Gastritis, Eosinophilic, esophagitis.

ABSTRACT

Eosinophilic Gastroenteritis is not a frequent disease described for the first time in 1937 by Kaijser⁽¹⁾ which is characterized by an eosinophilic infiltration on tissues and on the digestive tract. It has a variety of clinical manifestations due to the localization of the multiple inflammatory processes, as well as, the different capas which could be affected from the histological point. At the beginnings of the 80's, professor Dr. Antonio San Martín Marichal, after the appropriate clinical exams and lab tests, diagnosed in a brilliant manner to a young woman who had been admitted complaining of ascitis in the Internal Medicine Service in Calixto Garcia Hospital. In that occasion only one case had been diagnosed with Eosinophilic Gastroenteritis in Cuba⁽²⁾. The medical evolution of the patient has been followed and

the medical treatment has been modified, using the new medications which have appeared nowadays for its control. That is why we decided to make this study. Also, to honour the relevant professor of the Medical Sciences. Dr. San Martín Marichal.

Key Words: Eosinophils, Eosinophilic Gastroenteritis, Gastritis, esophagitis.

INTRODUCCIÓN

La Gastroenteritis Eosinofílica (GE) es una rara enfermedad que desde 1937 cuando se describió por primera vez, se han reportado no más de 280 casos en la literatura⁽³⁾ que se caracteriza por la infiltración de eosinófilos de la pared de una o más partes del tracto digestivo^(4,5). Muchos autores la limitan a los intestinos, sobre todo al delgado⁽³⁾ otros incluyen estómago e intestino delgado y colon^(4,8). La esofagitis eosinofílica, habitualmente se toma como una enfermedad aparte aunque Jaime-Hernández y Draganov en trabajos independientes del 2009^(9,10) la añaden al espectro clínico de la GE. De manera que actualmente algunos denominan a esta entidad también como Trastornos Gastrointestinales por infiltración por Eosinófilos⁽⁸⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La GE puede ser idiopática o primaria que incluye a las formas atópicas, no atópicas y las familiares y las secundarias que se subdividen en trastornos eosinofílicos sistémicos y trastornos no eosinofílicos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y las vasculitis (L.E.S, Artritis reumatoide o C. Strauss)^(3,11,12).

No debe haber evidencias de parasitismos que sean responsables de la infiltración por eosinófilos, aún así, las bases fisiopatológicas no están claras aún. Estudios actuales han encontrado que existen similitudes entre la fisiopatología del asma y la de GE⁽¹³⁾ al encontrarse leucotrienos que junto con la IL-3 y 5, ejercen un potente efecto quimioatrayente a los tejidos, provocando daño por varios mecanismos. Otras

moléculas y quimiotaxinas involucradas en el proceso inflamatorio difuso descrito en la GE son la eotaxina, el RANTES y las citoquinas de la respuesta linfocítica Th2 (cluster de la IL-4) donde se demuestra un papel importante de la IL-13-3-4-5(3), los factores de necrosis tumoral α/β el GM-CSF(10, 14), el factor activador plaquetario y el leucotrieno C4. La eosinofilia inducida por la actividad de estas citoquinas está demostrado que inducen inflamación y remodelación tisular del tracto gastrointestinal ⁽¹⁵⁾.

Los estudios clínicos han demostrado el vínculo de las quimosinas selectivas de eosinófilos, eotaxinas (1/CCL11 y 2CCL24), los eosinófilos propiamente dichos y la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). Los niveles de eotaxina 1 mRNA se encuentran elevados en las biopsias colorrectales ⁽¹⁶⁾ que a su vez se correlacionan con infiltración marcada de eosinófilos y macrófagos intestinales, estos niveles elevados de eotaxina parecen derivarse de macrófagos y células epiteliales intestinales ⁽¹⁷⁾.

Se ha demostrado también que existe una activación del receptor tetramérico Fc Epsilon R1 en la superficie de la membrana celular de mastocitos y basófilos, así como en los eosinófilos humanos que junto a células presentadoras de antígenos, desempeñarían un rol protagónico en la GE. Este mecanismo parece ser independiente de la IgE ⁽¹⁸⁾. Se han hecho reportes de casos donde ha aparecido (y en otros, desaparecido) la GE después de la erradicación con tratamiento adecuado para el H. Pylori ^(19, 20) sin que se encuentre una explicación satisfactoria a esta relación aunque hay relación entre este microorganismo e infiltración linfocítica y linfoma gastrointestinal

Se ha considerado también la posibilidad de alérgenos en el aire o la dieta que pudieran tener un papel predominante en la infiltración inflamatoria por eosinófilos de la mucosa gastrointestinal ⁽⁸⁾.

El resultado final de la atracción de eosinófilos a las distintas capas del estómago e intestino es la inducción de daño y disfunción tisular sobreañadidos al liberarse de los gránulos proteínas tóxicas como la proteína básica mayor de eosinófilos (PBM), proteína catiónica eosinofílica (PCE), peroxidasas eosinofílicas (POE), neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE) y mediadores lipídicos que son citotóxicos ⁽³⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mucosa gástrica, intestinal o más frecuente, ambas, se encuentran afectadas aunque también se pueden encontrar infiltradas la capa muscular y la serosa, pero, aún es estos dos últimos casos, la afectación de la mucosa suele estar presente. La evaluación histológica a veces presenta problemas porque el número de eosinófilos varía de una muestra a otra tomada del mismo paciente, dependiendo también de la habilidad y conocimiento del endoscopista y el patólogo, si se tiene en cuenta que los eosinófilos suelen encontrarse normalmente en la mucosa gástrica e intestinal, no así en la esofágica. Usualmente se demuestra un incremento del número de eosinófilos de más de 50 por campo de alta resolución en la lámina propia, gran número de eosinófilos se encuentran también en la muscular y la serosa. La infiltración eosinofílica provoca deterioro de las vellosidades intestinales, necrosis epitelial e hiperplasia de las criptas. Puede existir edema marcado, infiltración total de la pared gastrointestinal y fibrosis como expresión de un proceso de remodelación ^(3, 21).

DIAGNÓSTICO

Cuadro clínico

Existen con frecuencia antecedentes de trastornos atópicos. El cuadro clínico depende de del región gastrointestinal afectada así como el grado de compromiso de la pared afectada. Con mayor frecuencia afecta al estómago e intestino delgado.

La afección mucosa provoca náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarreas, sangramiento digestivo, malabsorción y pérdida de peso.

La afección de la capa muscular suele manifestarse por cuadros obstructivos gastrointestinales.

La forma de afectación de la serosa es menos común y se presenta como ascitis, edemas y conteo periférico de eosinófilos más elevados.

El examen físico también está definido por la localización y extensión de la infiltración por eosinófilos, así, el 50 % de los pacientes son atópicos (fiebre por heno, asma, alergia a alimentos), lo anterior es aún más frecuente

en niños. En sentido general se produce un retardo del crecimiento y de la aparición de la pubertad.

En los adultos es frecuente el dolor abdominal, las diarreas y la disfagia cuando se afecta la mucosa ^(7, 22-24).

La afectación de la capa muscular se presenta como un síndrome pilórico o una obstrucción intestinal.

La infiltración por eosinófilos de la serosa gastrointestinal es la forma menos habitual ^(3, 25, 26) y en este caso, toda la pared del área gastrointestinal está afectada y la forma de presentación será como un cuadro de ascitis.

Laboratorio

Suele existir eosinofilia periférica, muy marcada en la forma de presentación por infiltración de la serosa donde se pueden detectar niveles de hasta 8000 eos/microlitro.

Se detecta anemia ferropénica e hipoalbuminemia, sobre todo en la afección mucosa.

Se puede demostrar pérdida de proteínas por las heces fecales midiendo los niveles de alfa 1 antitripsina. Es posible demostrar también esteatorrea en un 30% de los pacientes.

La sedimentación globular está acelerada y se elevan los niveles de IgE y CD 23.

Presencia de niveles en sangre y tejidos de neurotoxina derivada de eosinófilos ⁽¹⁹⁾.

Se han descrito elevaciones del CA-25 ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico de certeza de la GE está dado por el estudio de las muestras de biopsias tomadas durante un proceder endoscópico que incluiría: Conteo de eosinófilos, localización de los mismos en criptas, mucosa, intraepiteliales, presencia de gránulos eosinofílicos en el espacio extracelular, alteraciones tisulares asociadas y ausencia de otros trastornos primarios (vasculitis).

Imágenes

Radiografías con contraste:

Pliegues gástricos engrosados con o sin nódulos, válvulas conniventes gruesas y aplanadas, antro pilórico estrecho, dilatación intestinal, pliegues colónicos engrosados. A veces, estrechamiento esofágico difuso o anomalías parecidas a la acalasia.

Los exámenes ultrasonográficos y de TAC demuestran engrosamiento de las paredes intestinales, estrechamiento de la luz, pseudopólipos a manera de granulomas intraluminales y a veces, linfadenopatías localizadas, así como ascitis ^(28, 29).

En algunos pacientes, el diagnóstico se realiza por laparotomía exploratoria, sobre todo, en aquellos con toma de la serosa.

Tratamiento

El tratamiento suele ser médico. Atendiendo a la inmunopatología de esta entidad, se han experimentado diversos medicamentos con resultados variables:

Glucocorticoides, especialmente por vía oral, sobre todo, útiles en los cuadros obstructivos, farmacológicamente justificados como antiinflamatorios e inductores de eosinopenia ^(14, 30-32).

Estabilizadores de membranas de mastocitos, que disminuyen la liberación de mediadores preformados y formados, así tendríamos el cromolin oral. Muy útiles en las formas donde la mucosa es la principal afectada ^(3, 33).

Bloqueadores de la actividad de los leucotrienos como en Montelukast, se ha utilizado también el Ketotifeno, el Tosilato de Suplatast e inhibidores de la deshidrogenasa inosin-monofosfato.

Experimentalmente se prueban bloqueadores de la actividad de las IL 3 y 5 y del factor de necrosis tumoral α y β ⁽³⁴⁾.

La cirugía solo está indicada en casos de obstrucción pilórica o de intestino delgado. Generalmente hay respuesta a los esteroides ⁽³⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Córdoba Andrea T. Eosinophilic Gastroenteritis. *Gastr Latinoam*. [Journal Article]. 2007 Nov. 2007;18(2):141-3.
2. Redondo OB, Carlos; Cabrera Arregoitía, Jesús. Gastroenteritis eosinofílica difusa: presentación de un caso. *Rev cuba med*. 1969 Jul. 1969;8(1-2-3):29-38.
3. MyNgoc TSJ. Eosinophilic Gastroenteritis. *Journal* [serial on the Internet]. 2008 Date: Available from: www.medscape.com/Eosinophilic Gastroenteritis Overview - eMedicine Gastroenterology.

4. Furuta GT, Forbes D, Boey C, Dupont C, Putnam P, Roy S, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Aug;47(2):234-8.
5. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Feb;29(1):53-63, ix.
6. A MSIRIRUAEVRRFFPNJJS. Diferentes formas de presentación de una misma entidad clínica: gastroenteritis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol.* [Journal article]. 2007 2007 Jan;30(1):19-21.
7. Appelman H. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;6(11):1283; author reply
8. Freeman H. Adult eosinophilic gastroenteritis and hypereosinophilic syndromes. *World J Gastroenterol.* 2008 November 28;44(14):6771-3.
9. Jaimes-Hernández JA, P. Eosinophilic enteritis in association with systemic lupus erythematosus. *Journal* [serial on the Internet]. 2009 Date [cited Mexico; 18(1): Available from: <http://lup.sagepub.com/>.
10. Draganov P. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2009 January 7;15(1):17-24.
11. Giouleme O, Tsiaousi E, Theodoridis A, Karabatsou S, Tzioufa V, Kolioukas D. A case of Churg-Strauss syndrome revealed by eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 2009 Jan;54(1):174-7.
12. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;23(7 Pt 1):1144-8.
13. Quik IL, S. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under Montelukast. *Journal* [serial on the Internet]. 2005 Date; 24(5): Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/5/24>.
14. Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol.* 2008;43(10):741-50.
15. Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, Collins MH, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology.* 2008 Jan;134(1):204-14.
16. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):485-90.
17. Ahrens R, Waddell A, Seidu L, Blanchard C, Carey R, Forbes E, et al. Intestinal macrophage/epithelial cell-derived CCL11/eotaxin-1 mediates eosinophil recruitment and function in pediatric ulcerative colitis. *J Immunol.* 2008 Nov 15;181(10):7390-9.
18. Dehlink E, Fiebiger E. The role of the high-affinity IgE receptor, FcepsilonRI, in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Feb;29(1):159-70, xii.
19. Fritsch J, Krugel V, Aigner T, Pluta L, Schutz A. [Eosinophilic gastritis after helicobacter pylori eradication]. *Z Gastroenterol.* 2008 Dec;46(12):1372-5.
20. Kawaguchi Y, Mine T, Yasuzaki H, Kusakabe A, Kawana I, Umemura S. Eosinophilic gastroenteritis cured with Helicobacter pylori eradication. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Oct;42(9):1063-4.
21. Salazar F, Salazar M. Gastroenteritis eosinofílica. *Rev Gastroenterol Peru.* [Journal Article]. 2005 Dic.2005;15(2):21-6.
22. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):1-9; vii.
23. Prasad GA, Talley NJ. Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):349-68, v-vi.
24. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 May;6(5):531-5.
25. C S-FMMRRLPJHG. Eosinofilia y ascitis como expresión de una forma subserosa de gastroenteritis eosinofílica. *Rev Clin Esp.* [Journal article]. 1992 1992 Jun; ;191(1):30-4.
26. Alvin M DL, Cohelo L. Gastroenterite eosinofílica com ascite. *GED gastroenterol endosc dig.* 2006 mar-abr.2006.;2:58-62.
27. Hallal HMMP. Gastroenteritis eosinofílica y elevación de CA-125. *Gastroenterol Hepatol.* [Journal article]. 2004 Apr 27;27(4):292-3.
28. Zheng X, Cheng J, Pan K, Yang K, Wang H, Wu E. Eosinophilic enteritis: CT features. *Abdom Imaging.* 2008 Mar-Apr;33(2):191-5.

29. Ibañez OB, J. J; Ponisio, Rosario; Devred, P. Hallazgos ultrasonograficos en la gastroenteritis eosinofílica. *Acta gastroenterol latinoam*. 1997 jun. 1997.;27(2):83-6.
30. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;6(2):165-73.
31. Kellermayer R, Tatevian N, Klish W, Shulman RJ. Steroid responsive eosinophilic gastric outlet obstruction in a child. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 14;14(14):2270-1.
32. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, Caballero T, Bellon T. Treatment with topical steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/CCL11, and eotaxin-3/CCL26 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2184-93.
33. Lorenz CQ, I. Eosinophilic Gastroenteritis in a young girl. Long term remission under Montelukast. *Journal [serial on the Internet]*. 2005 Date; 24(5): Available from: www.biomedcentral.com/1471-230X/5/24.
34. Straumann A, Busmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):425-7.

INICIO