

Acceso libre a la información científica

Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura

M. MURRAY HURTADO¹, R. LÓPEZ ALMARAZ², J. RODRÍGUEZ LUIS, C. VILLAFRUELA ÁLVAREZ¹,
A. BONILLA ARJONA³, M.T. RODRIGO BELLO³

¹Servicio de Pediatría. ²Unidad de Oncohematología Pediátrica. ³Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

Introducción al artículo original que recibió el III Premio Dr. Juan Pedro López Samblás de la Revista "Canarias Pediátrica". Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría

En el contexto del libre acceso a la información científica y continuando con la colaboración iniciada entre "Canarias Pediátrica" y "Boletín de Pediatría", ambas publicaciones han acordado incluir entre sus originales el artículo premiado por la otra revista de entre los publicados en el año 2007

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis neutropénica o tiflitis es una alteración de la región ileocecal con ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral y diferentes grados de afectación de la pared intestinal, típica de pacientes con tumores hematológicos afectos de neutropenia grave o prolongada secundaria a la quimioterapia.

Objetivos: Revisar los casos de enterocolitis neutropénica diagnosticados en niños con cáncer del Hospital Universitario de Canarias (HUC) durante los últimos 6 años y medio y realizar una revisión actualizada de la literatura sobre el tema.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas de los niños que padecieron tiflitis. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de quimioterapia, y al diagnóstico de la tiflitis; número de días desde el último ciclo de quimioterapia (quimioterápicos recibidos), días de neutropenia, síntomas, método diagnóstico (grosor máximo de la pared intestinal), tratamiento y evolución.

Resultados: De los 41 casos de tumores malignos tratados con quimioterapia, el 7,3% (n = 3) presentaron uno o más episodios de enterocolitis neutropénica (todos afectos de leucemia aguda; dos mieloblásticas y una linfoblástica). Todos eran varones, con una edad media de 11 años y

Correspondencia: Mercedes Murray Hurtado. Hospital Universitario de Canarias. Servicio de Pediatría. Carretera de Ofra, s/n - 38320 La Laguna. Tenerife
Correo electrónico: mercemurray@googlemail.com

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

medio. La clínica predominante fue dolor abdominal en el contexto de una neutropenia febril postquimioterapia. La confirmación diagnóstica se realizó mediante ecografía abdominal en dos casos y tomografía computarizada (TC) en los otros dos (media del grosor intestinal máximo: 11,5 mm). El tratamiento instaurado en todos los casos fue conservador, logrando una recuperación clínico-radiológica en el 100% de los pacientes.

Conclusión: En todo niño con cáncer en tratamiento quimioterápico, especialmente en afectos de leucemia aguda, con neutropenia febril que además refiera dolor abdominal persistente, vómitos y/o diarrea, se debe sospechar una enterocolitis neutropénica, solicitar una ecografía y/o una TC abdominal urgente para confirmarla, e instaurar lo antes posible el tratamiento recomendado, logrando, así, una reducción significativa de la morbimortalidad que conlleva esta grave complicación.

Palabras clave: Ecografía abdominal; Enterocolitis neutropénica; Leucemia aguda; Niños con cáncer; Tiflitis; Tomografía computarizada abdominal.

leukemia, two myelogenous and one lymphoblastic). All of them were male, with an average age of 11 years and 6 months. The symptom more frequently seen was abdominal pain in a child with a febrile neutropenia after intensive chemotherapy. The diagnosis confirmation was with abdominal ultrasonography (US) in two cases, and computed tomography (CT) in the other two ones (average thickness on the bowel wall was 11,5 mm). All the children recovered without problems with medical treatment.

Conclusion: Any child with cancer treated with chemotherapy, especially with acute leukaemia, and febrile neutropenia associated with persistent abdominal pain, vomiting and/or diarrhea, we must suspect neutropenic enterocolitis, ask for an urgent abdominal US and/or CT to confirm the diagnosis, and start as far as possible the recommended treatment, achieving as that a significant morbimortality reduction so common in this severe complication.

Keywords: Abdominal computed tomography; Abdominal ultrasonography; Acute leukemia; Children with cancer; Neutropenic enterocolitis; Typhlitis.

ABSTRACT

Background: Neutropenic enterocolitis or typhlitis is a lesion of the ileocecal area with lack of inflammatory or tumoral infiltration and different degrees of affection on the bowel wall. It is typical in patients with hematologic malignancies with prolonged or severe neutropenia after intensive chemotherapy.

Objectives: Review all neutropenic enterocolitis diagnosed at Hospital Universitario de Canarias (HUC) in the last six and a half years in children with cancer, and carry out an up to date literature review.

Patients and methods: Retrospective review of the medical histories to the children who had typhlitis. We analyzed the following data: age, sex, cancer type and chemotherapy protocol, and when typhlitis was diagnosed; days from the last cytotoxic chemotherapy cycle (anticancer drugs used), days of neutropenia, symptoms, diagnosis method used (maximum thickness on the bowel wall), treatment and evolution.

Results: Forty one cases of malignant neoplasms were treated with chemotherapy and 7,3% (n = 3) had one or more episodes of neutropenic enterocolitis (all of them with acute

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis neutropénica, también llamada tiflitis, síndrome ileocecal o enteropatía necrotizante, es una complicación intraabdominal grave en el paciente neutropénico. Actualmente existe consenso en cuanto a que el término más correcto es el primero, dado que describe la localización, que no es exclusiva del ciego, así como la patogenia del proceso⁽¹⁾.

Los antecedentes históricos se remontan al año 1933, en el que Cooke observa que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego⁽²⁾. El término tiflitis, del griego *typhlós* (ciego), es acuñado en 1970 por Wagner y cols.⁽³⁾, quienes describen una necrosis intestinal, de localización preferente en ciego, como complicación en niños con leucemia en fase terminal. Desde estos primeros informes en la literatura médica hasta nuestros días se han producido cambios sustanciales en la forma de entender esta entidad. En la actualidad sabemos que se trata de un proceso que puede afectar también a los adultos, y que se ha descrito a su vez en otras patologías de base diferentes de la leucemia⁽⁴⁻⁸⁾.

La enterocolitis neutropénica es una entidad potencialmente mortal casi exclusiva de pacientes neutropénicos, tanto pediátricos como adultos. El «paciente tipo» es un niño afecto de una leucemia aguda (más frecuentemente mieloblástica) en fase de neutropenia tras haber recibido en los días previos un ciclo de quimioterapia mielosupresora, y que aqueja fiebre, dolor abdominal difuso o localizado en la fosa ilíaca derecha, vómitos y/o diarrea, en ocasiones sanguinolenta. En las pruebas de imagen (ecografía y/o TC abdominal) se detecta un engrosamiento de la pared intestinal a nivel ileocecal, y en la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas o de necropsia, áreas de necrosis y hemorragia con ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral. Con el tratamiento conservador actualmente recomendado (dieta absoluta, sonda nasogástrica, nutrición parenteral, analgesia, antibióticos de amplio espectro y estimulantes de colonias granulocitarias), la supervivencia ha aumentado de forma significativa, reservándose el abordaje quirúrgico para casos concretos⁽⁹⁾.

En el presente trabajo se describen los casos diagnosticados y tratados de enterocolitis neutropénica en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC) en los últimos seis años y medio, y se realiza una revisión actualizada de la literatura médica sobre el tema.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva y descriptiva de los casos de tiflitis que sucedieron en pacientes afectados de tumores malignos sometidos a tratamiento quimioterápico con potencial de mielotoxicidad desde abril de 2000 a octubre de 2006 en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HUC.

Se analizaron las siguientes variables en los casos de tiflitis: edad, sexo, tipo de neoplasia, fase de tratamiento quimioterápico en la que se encontraban, días transcurridos desde el último ciclo de quimioterapia y quimioterápicos recibidos durante el mismo, días de neutropenia previos al inicio del cuadro, síntomas, método diagnóstico utilizado y hallazgos, tratamiento recibido y evolución posterior.

Los datos epidemiológicos se obtuvieron del registro interno del total de tumores diagnosticados en nuestro Ser-

vicio, y los datos descriptivos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que padecieron esta complicación.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se trataron con quimioterapia 41 casos de tumores malignos, de los que un 58,5% (n = 24) eran hematológicos y el resto (n = 17) sólidos. El 61% eran varones (n = 25) y 39% mujeres (n = 16). La edad media al inicio del tratamiento quimioterápico fue de 6 años y 4 meses (rango: 4 meses a 17 años).

De los afectos de neoplasias hematológicas un 83,3% eran leucemias: 15 (75%) leucemias linfoblásticas agudas (LLA), 4 (20%) leucemias mieloblásticas agudas (LMA) y un caso de leucemia mielomonocítica juvenil. La edad media de las leucemias fue de 6 años y 8 meses (rango: 14 meses a 17 años), predominando los varones (75%).

El 7,3% (n = 3) del grupo de estudio presentaron uno o más episodios de tiflitis. Todos los episodios fueron en pacientes afectados de leucemia, con una incidencia del 15% de tiflitis en este subgrupo. Se diagnosticaron 4 casos en 3 pacientes: 3 casos en LMA (50% de las LMA), y uno en la LLA (6,6% de las LLA). Todos eran varones y la edad media al diagnóstico de la enterocolitis fue de 11 años y medio (Tabla I).

Todos los afectos presentaban en el momento del diagnóstico una neutropenia febril grave ($< 0,5 \times 10^9/L$ neutrófilos totales), acompañada de dolor abdominal difuso o de predominio en la fosa ilíaca derecha (100%), náuseas y/o vómitos (75%), diarrea líquida (25%), sanguinolenta (50%) o melenas (25%), y anorexia (100%). Todos los hemocultivos recogidos en cada caso fueron negativos.

Los métodos diagnósticos utilizados inicialmente para confirmar la sospecha clínica fueron la ecografía abdominal en dos casos (Fig. 1) y la tomografía computerizada (TC) abdominal con contraste en los otros dos (Fig. 2). La media de engrosamiento máxima de la pared intestinal fue de 11,5 mm (rango: 6 a 16 mm). Para el seguimiento evolutivo de todos los casos se utilizó la ecografía.

El tratamiento instaurado en el total de la serie fue de tipo conservador: dieta absoluta, aspiración nasogástrica, nutrición por vía parenteral con soporte hídrico-electrolítico, factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF),

TABLA I. VARIABLES ANALIZADAS EN LOS PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

	Paciente 1	Paciente 2		Paciente 3
		Episodio 1	Episodio 2	
Edad	11 años y 3 meses	10 años y 6 meses	10 años y 8 meses	13 años y 7 meses
Tipo de leucemia	LANL (M 3 variante)	LANL (de precursores mieloides/NK)		LLA-T
Fase de QT (protocolo)	1ª inducción (PHETEMA-LPA-99)	1ª inducción (LANL-SHOP-2001)	1ª consolidación (LANL-SHOP-2001)	Intensificación A (LLA-SHOP-2005)
Quimioterápicos del último ciclo	Idarubicina, ATRA	Idarubicina, citarabina, etopósido	Citarabina, mitoxantrone	Dexametasona, vincristina, metotrexato, citarabina, asparraginas
Días post-QT	19	9	5	8
Días de neutropenia grave	Pre-tiflitis	12	1	4
	Totales	22	15	6
Antibioterapia utilizada	Meropenem, tobramicina, teicoplanina y ambisome	Meropenem, amikacina, vancomicina y ambisome	Cefepime, amikacina y metronidazol	Meropenem, gentamicina y ambisome
Método diagnóstico	TC	TC	Ecografía	Ecografía
Grosor máximo de la pared intestinal	6 mm	12 mm	12 mm	16 mm
Tiempo de recuperación (*)	12 días	12 días	6 días	5 días

LANL: leucemia aguda no linfoblástica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; QT: quimioterapia; ATRA: ácido todo-trans retinoico. TC: tomografía computarizada.

(*) Tiempo de recuperación definido como momento en el que se detectan ausencia de la fiebre, del dolor abdominal y la neutropenia, e inicio de la tolerancia oral (6).

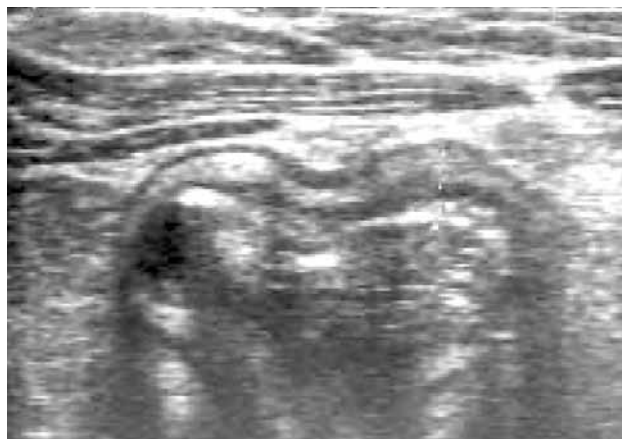


Figura 1. Ecografía abdominal (paciente 2), en la que se observa un engrosamiento edematoso de la pared intestinal a nivel del ciego de 5,3 mm.

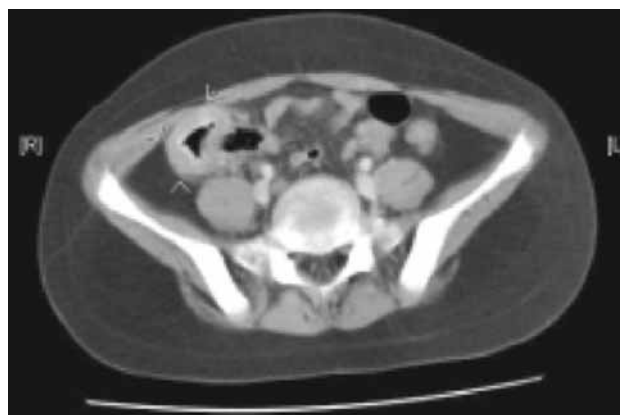


Figura 2. TC abdominal con contraste (paciente 1), en la que se observa un marcado engrosamiento concéntrico de las paredes del ciego de 6 mm, con aumento de densidad de la grasa mesocólica por infiltración edematosa.

antibióticos de amplio espectro, analgesia (fentanilo en perfusión continua), y transfusión de hemoderivados según necesidades. Solo el paciente 2, en su primer episodio, ingresó en UCIP durante 48 horas, por un shock distributivo. Ningún paciente precisó intervención quirúrgica.

La supervivencia fue del 100%, con recuperación clínica y radiológica completa en un período medio de 9 días (rango: 5 a 12 días).

DISCUSIÓN

La incidencia real de enterocolitis neutropénica en pediatría es aún desconocida, encontrándose en la literatura cifras que oscilan entre 0,35 y 33% de los pacientes oncológicos^(4,9), y un 24% en autopsias practicadas a niños afectados de leucemia⁽⁷⁾. Se espera que esta incidencia vaya en aumento por el uso creciente de regímenes de quimioterapia más intensivos, el aumento en la supervivencia de estos pacientes^(7,10), y por la mejora en su diagnóstico (uso sistemático de la ecografía y/o TC abdominal)⁽⁸⁾.

La tiflitis puede presentarse como complicación de patologías, como leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, neutropenia cíclica, SIDA, tras trasplante de médula ósea u órganos sólidos, durante el tratamiento quimioterápico de tumores sólidos, e incluso al debut de procesos oncológicos previo a cualquier tratamiento⁽⁵⁾; teniendo como denominador común que la práctica totalidad de los pacientes presentan una neutropenia grave en el momento del diagnóstico de la enterocolitis, considerándose, por tanto, esta característica condición «*sine qua non*»⁽¹¹⁾, a pesar de que existen casos aislados sin neutropenia asociada⁽⁸⁾. La tiflitis en pediatría se ve con mayor frecuencia en la leucemia aguda, en especial de estirpe mieloide (40-60%), habitualmente durante la terapia de inducción^(6,10,12). En nuestra serie se confirma este hecho, con cuatro casos de enterocolitis neutropénica, todos ellos en afectados de leucemia, mayoritariamente LMA (66%).

Si bien se trata de un cuadro que puede diagnosticarse a cualquier edad, la media de aparición está entre los 4,5-6 años^(6,13). A mayor edad existe un mayor riesgo de desarrollarla y probablemente una peor respuesta al tratamiento. Así, serían más susceptibles pacientes adolescentes, y en especial aquellos por encima de los 16 años⁽⁸⁾. Entre nues-

tros pacientes la edad media del diagnóstico fue de 11 años y medio, muy por encima de la que tenemos en nuestra serie del total de procesos oncológicos en general, y leucemias en particular; lo cual vendría a reafirmar su mayor predisposición en la preadolescencia.

La patogénesis del cuadro no se conoce por completo, aunque sí se sabe que es multifactorial, con implicación de múltiples agentes quimioterápicos administrados en los 30 días previos (antracíclicos, metotrexato, vincristina, etopósido, ciclofosfamida, prednisona, citarabina, asparaginasa, topotecan, o carboplatino)^(5,6,8,10,12,14), antibióticos, invasión por bacterias y hongos, infiltración tumoral previa, junto a neutropenia y trombocitopenia. Como consecuencia de esta serie de eventos, se altera la integridad de la mucosa intestinal, con ulceración y necrosis, lo cual conlleva a una invasión por microorganismos, en ocasiones sepsis, pudiendo evolucionar el cuadro a la muerte del paciente^(1,10). En cuanto a los quimioterápicos implicados, los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida tienen un efecto citotóxico sobre las células del tracto gastrointestinal, generando ulceración y, además, la vincristina puede ocasionar un efecto neurotóxico que implica distensión de las paredes abdominales, íleo y sobrecrecimiento bacteriano local⁽⁶⁾. Los corticoides pueden promover la infección por bacterias y hongos, así como enmascarar los signos de inflamación^(6,7). Los antracíclicos y la citarabina han demostrado capacidad para inducir lesión en las mucosas⁽¹⁵⁾. Además, se ha observado infiltración de la pared intestinal por blastos en pacientes afectados de leucemia, por lo que al iniciar el tratamiento quimioterápico se produce necrosis de estos infiltrados, alterándose la integridad intestinal⁽¹⁾. El uso de antibióticos de amplio espectro y/o antifúngicos de forma precoz en los pacientes neutropénicos febriles puede facilitar la selección de cepas patógenas de la flora intestinal y la infección de la pared, generando daño de la mucosa e isquemia secundaria a la hipotensión que acompaña a la sepsis^(1,6). La colonización nosocomial por flora hospitalaria también es un factor a tener en cuenta⁽¹²⁾. Algunos autores señalan que determinadas toxinas, como las de la especie *Clostridium*, que se encuentra en el área ileocecal y apéndice en un alto porcentaje de personas sanas, podrían tener un efecto isquémico directo sobre la mucosa^(6,11). Se ha detectado bacteremia concomitante entre un 28 y un 82%

de los pacientes^(12,14), predominando los gramnegativos tipo enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella* spp.), *Pseudomonas* spp., y en menor medida grampositivos como los *Enterococos* y anaerobios^(5-8, 10,12,14).

El *Clostridium septicum*, considerado causante específico de muchos casos de tiflitis, no se encuentra de forma frecuente en series amplias⁽¹²⁾. La *Cándida* spp. es el hongo que con mayor prevalencia aparece en este proceso^(7,12,14). En nuestra serie no se detectó ninguna bacteriemia ni candidemia durante los episodios. La inmunodepresión observada de manera constante en estos pacientes facilita la infección del área intestinal previamente lesionada⁽⁷⁾. También a consecuencia de la aplasia medular postquimioterapia, la trombocitopenia puede ocasionar hemorragia intramural⁽¹²⁾. La frecuente localización de enterocolitis a nivel del ciego aún no ha podido ser bien explicada; aunque se postula que su alto contenido linfoide, escasa vascularización y la mayor distensibilidad, que genera estasis del contenido intestinal y aumento de la presión intramural, actuando como factores predisponentes^(7,11).

En cuanto a la clínica, clásicamente se habla de una tríada consistente en neutropenia, fiebre y dolor abdominal, aunque hoy sabemos que alguno de estos hallazgos puede estar ausente en el momento del diagnóstico, y que los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha aun en ausencia del cuadro típico^(8,10). La forma de presentación más frecuente es el dolor abdominal, más frecuentemente difuso, aunque puede localizarse de forma preferente a nivel de fosa iliaca derecha, con peritonismo en muchos casos. El dolor abdominal puede estar ausente, sobre todo, en niños en tratamiento corticoideo⁽⁷⁾. La mayoría de los pacientes tienen fiebre. También puede observarse náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, rectorragia o melena, masa abdominal palpable o incluso síndrome de distrés respiratorio agudo⁽⁷⁾. El espectro de severidad es muy amplio y los síntomas pueden evolucionar a un abdomen agudo e incluso la muerte en menos de 24 horas o bien autolimitarse. La recuperación suele ir paralela al aumento en el número de neutrófilos^(6,14). En nuestra serie los pacientes presentaron, al menos, tres cuartas partes de los síntomas típicos de enterocolitis.

El diagnóstico se basa en la clínica (dolor abdominal en paciente oncológico neutropénico febril que ha recibi-

do quimioterapia los días previos), en combinación con criterios radiológicos que apoyen o confirmen la sospecha.

Las determinaciones de laboratorio son frecuentemente de poca utilidad; sin embargo, suele observarse neutropenia grave, frecuentemente acompañada de anemia y trombocitopenia. Pueden encontrarse trastornos de la coagulación y electrolíticos (hipocaliemia), elevación en los reactivos de fase aguda (PCR y VSG), transaminasas y bilirrubina⁽¹⁰⁾. Se debe solicitar la detección de antigenemia del citomegalovirus (CMV), sobre todo, si hay hepatitis asociada, para descartar colitis por esta causa; y si hay diarrea, descartar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* mediante la detección de su toxina en heces. Por último, es obligado extraer hemocultivos, coprocultivos y monitorizar la sangre oculta en heces⁽¹⁶⁾.

La manifestación radiológica que define la enterocolitis es un engrosamiento de la pared intestinal, igual o mayor a 3 mm^(4,8,17) (hay autores que colocan el dintel en 5 mm)⁽⁸⁾ medible mediante ultrasonidos o escáner, que se presentan como las pruebas de imagen de elección para esta patología por su alta sensibilidad y especificidad^(1,10,11). La radiografía simple de abdomen es poco sensible, con un 45% de falsos negativos⁽¹⁰⁾. Puede observarse un fecalito, aire libre, neumatosis intestinal, edema de pared, asas dilatadas, efecto masa en fosa iliaca derecha, y disminución o ausencia de aire en colon^(7,10,13). En la ecografía abdominal (Fig. 1) se encuentra un ciego e ileon terminal con paredes engrosadas hiperecogénicas y mucosa redundante, áreas con diferente ecogenicidad sugerentes de edema, necrosis o hemorragia, así como aire intramural. También permite valorar el grado de vascularización de la pared intestinal gracias al Doppler color; apreciándose en la mayoría de los casos hipervascularización⁽¹¹⁾. La ecografía habitualmente no es capaz de detectar aire libre en la cavidad abdominal, aunque sí líquido libre, por lo que si existe sospecha de perforación es preferible realizar una radiografía abdominal en tres proyecciones o una TC⁽⁸⁾. En la TC abdominal se aprecia un engrosamiento de un segmento intestinal y de tejidos adyacentes (Fig. 2), ascitis y neumatosis⁽¹⁷⁾. A veces se observan paredes con áreas de edema o necrosis. Esta técnica es usada frecuentemente como confirmatoria de tiflitis más que para la toma de decisiones terapéuticas, dado que ya la sospecha clínica previa, habitualmente hace que se inicie de forma precoz el trata-

miento⁽¹⁸⁾. Se ha visto que con la TC puede existir una sobreestimación en la medida del engrosamiento de la pared intestinal, al no poder diferenciar tan bien como la ecografía los límites de la misma⁽⁸⁾. Ambas pueden ser usadas para el diagnóstico inicial indistintamente, en función de la experiencia del radiólogo; aunque si la sospecha es fuerte y una de las dos pruebas es negativa, se recomienda usar la otra para aumentar la sensibilidad. Para el seguimiento evolutivo, tras iniciar el tratamiento, es preferible el uso de ecografías seriadas por sus numerosas ventajas (barata, sin radiación, no requiere la administración de contraste, ni sedación, y se puede realizar a pie de cama^(8,10,19)). Están contraindicadas técnicas invasivas, como la colonoscopia o el enema baritado, dado que la manipulación rectal puede ocasionar perforación. En nuestra serie se utilizó como técnica diagnóstica la ecografía o la TC en igual proporción. Para el seguimiento la norma fue el uso de la ecografía.

El espectro de hallazgos anatomopatológicos de autopsias o resecciones intestinales es muy amplio; desde una inflamación limitada a la mucosa hasta una necrosis fulminante con perforación. Macroscópicamente se observa una porción del intestino dilatada, edematosa y frecuentemente hemorrágica con engrosamiento de la pared⁽⁷⁾, y a nivel microscópico se aprecia edema submucoso, hemorragia, úlceras de tamaño variable y necrosis, con práctica ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral^(6,7,12).

La porción intestinal más frecuentemente afectada es el ciego y colon ascendente, y de ahí el término *tiflitis*; pero puede encontrarse afectación de cualquier parte del colon o intestino delgado^(12,16).

En un niño neutropénico la aparición de dolor abdominal puede ser secundario a un amplio abanico de procesos intraabdominales, por lo que resulta un desafío para el oncopediatra y el cirujano infantil llegar a un diagnóstico rápido y exacto del cuadro⁽¹³⁾. Habrá que descartar la apendicitis, colitis pseudomembranosa o isquémica, obstrucción intestinal, úlcera perforada, vólvulo, absceso hepático, reacción de injerto contra huésped (EICH) aguda, hiperesplenismo, ileo secundario a vincristina u otra etiología, invaginación intestinal por un tumor o ganglios mesentéricos, pancreatitis necrohemorrágica por asparraginas, colestasis o colecistitis secundaria a fármacos, candidiasis hepatoesplénica, hepatitis y/o colitis por CMV, infiltración intestinal por células leucémicas o infarto-hemo-

rragia aguda en la pared intestinal secundaria a la trombocitopenia^(1,10,11,13,20). El diagnóstico diferencial con la apendicitis suele constituir un desafío, pero es de gran importancia, dado que el abordaje terapéutico difiere de forma drástica. Para ello, las técnicas de imagen son indispensables. En ocasiones se pueden encontrar hallazgos compatibles con tiflitis, junto con un engrosamiento del apéndice, en cuyo caso la decisión sobre el tratamiento (conservador versus quirúrgico) resulta más difícil, en función de si se considera la apendicitis como primaria o secundaria a la enterocolitis neutropénica.

El abordaje terapéutico inicial de la enterocolitis neutropénica es ampliamente controvertido, variando desde la intervención quirúrgica precoz a un tratamiento conservador en todos los casos, mientras que hay autores que defienden una actuación individualizada en consonancia con la heterogeneidad del cuadro⁽¹³⁾.

Numerosos autores defienden el tratamiento conservador con resultados favorables⁽⁵⁾. Si éste es iniciado de forma precoz y agresiva, el pronóstico suele ser bueno, por lo que sería el tratamiento de elección en la mayoría de los casos^(1,13,21). Se basa en la utilización de antibióticos de amplio espectro, dieta absoluta, aspiración nasogástrica, nutrición parenteral total y soporte hídrico-electrolítico, analgesia con morfínicos, corrección de los trastornos de la coagulación si existieran y transfusión de hemoderivados si precisara. Habitualmente es necesario suspender el tratamiento antitumoral, si lo estaba recibiendo. La recuperación de la cifra de neutrófilos es un factor crucial en su curación, por lo que el uso precoz de G-CSF es esencial en el tratamiento⁽⁶⁾. En casos críticos, algunos autores recomiendan la transfusión de granulocitos^(5,6,13). En cuanto a la antibioterapia a utilizar; debe ser de amplio espectro contra gramnegativos (carbapenemes, o cefalosporinas de tercera o cuarta generación asociadas a aminoglucósido), y contra anaerobios (carbapenemes, o metronidazol)^(13,16). En ocasiones es necesario el uso de antifúngicos (anfotericina B liposomal), si la neutropenia febril se prolonga más allá de 5 días a pesar de la antibioterapia empírica previa y cultivos negativos⁽¹³⁾.

El seguimiento, según el estado clínico del niño, puede hacerse en la planta de hospitalización, siendo esencial la monitorización estrecha, la reevaluación clínica, vigilancia de sangrados digestivos, y realización de pruebas de ima-

gen seriadas, en las que se observará una disminución progresiva en el grosor de la pared intestinal en los pacientes respondedores al tratamiento^(11,14,19).

Las indicaciones de abordaje quirúrgico son prácticamente las mismas que en un paciente inmunocompetente, basadas en los criterios de Shamberger⁽⁹⁾:

- Sangrado gastrointestinal persistente después de la resolución de la neutropenia, la trombocitopenia, y la corrección de los trastornos de la coagulación.
- Evidencia de perforación intestinal.
- Deterioro clínico que requiere tratamiento con grandes cantidades de expansiones volumétricas y vasopresores (shock séptico) y que persiste por más de 24 horas.
- Desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal que en ausencia de neutropenia normalmente requieran cirugía.

La cirugía está contraindicada en pacientes con enfermedad de base progresiva o avanzada. La neutropenia no contraindica la cirugía⁽⁶⁾. El tipo de cirugía debe ser individualizada: la hemicolectomía derecha con anastomosis ileocólica es la más utilizada, o ileostomía terminal con fístula mucosa y anastomosis posterior es la opción preferida^(6,13). Ninguno de nuestros pacientes la precisó.

El pronóstico depende en gran parte de la gravedad de la enfermedad de base, y del estado clínico previo. Son factores de mal pronóstico la hipotensión, bacteriemia por gramnegativos o fungemia por *Candida* spp., y la neutropenia prolongada⁽¹⁾. También se han descrito otros como la necesidad de drogas vasopresoras, la pancitopenia y la rectorragia franca⁽⁶⁾. La recuperación en la cifra de neutrófilos se postula como el factor pronóstico más importante⁽¹¹⁾; ya que si la neutropenia es muy grave ($< 0,1 \times 10^9/L$) o prolongada (> 7 días), se ha observado un curso más agresivo y prolongado de la enfermedad, con mayor tendencia a la necrosis y perforación intestinal, y, por tanto, mayor mortalidad^(8,13). Otros factores, como el número de síntomas, el empleo de morfínicos, la fiebre, dolor abdominal, o la mayor edad se han relacionado con una duración del cuadro más prolongada⁽⁸⁾. El grado de engrosamiento de la pared intestinal medido por ecografía también ha sido demostrado como factor pronóstico, con una mayor

duración de los síntomas y mayor mortalidad en aquellos pacientes en los que se demuestra un engrosamiento superior a 10 mm^(8,9,11,22). La mortalidad asociada es muy variable, dado el amplio espectro de gravedad. Hay series que describen tasas de mortalidad de hasta el 50% o incluso el 100%, mientras que otros autores encuentran tasas más bajas, menores del 10%^(8,10,14). Todos nuestros pacientes sobrevivieron sin secuelas de la tiflitis, a pesar de presentar algunos factores de peor pronóstico.

En resumen, en todo paciente oncológico pediátrico con neutropenia febril tras un ciclo de quimioterapia que además, refiera dolor abdominal difuso, en ocasiones iniciado en fosa ilíaca derecha, a veces asociado a diarrea y/o hemorragia digestiva baja, debemos sospechar la presencia de una enterocolitis neutropénica, solicitar de forma urgente una ecografía y/o TC abdominal para confirmarla, e instaurar cuanto antes el tratamiento recomendado, logrando así, una reducción de la morbimortalidad que conlleva este grave proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón Elvir C, Cardoso Hernández G, Ruano Aguilar JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediatr Mex* 2003; 24: 108-16.
2. Cooke IV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101: 432-5.
3. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernback DJ, Singleton EB. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 1970; 109: 341-50.
4. McCarville MB, Thompson J, Li C, Adelman CS, Lee MO, Alsamarae D, et al. Significance of appendiceal thickening in association with typhlitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 245-9.
5. Schlatter M, Snyder K, Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1151-5.
6. Martínez Martínez L, Sastre Urgellés A, Ortega Martínez de Victoria L, Fernández Sánchez A, López Gutiérrez JC, Vallejo Díaz D, et al. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 367-71.
7. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65: 1041-7.
8. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razouk BI, Pui CH, Sandlund JT. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005; 104: 380-7.

9. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57: 603-9.
10. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484-90.
11. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1397-402.
12. Gómez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 695-9.
13. Jain Y, Arya LS, Kataria R. Neutropenic enterocolitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 99-103.
14. Baerg J, Murphy J, Angerson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1068-71.
15. Slavin RI, Días MA, Saral R. Cytosine arabinoside-induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols. *Cancer* 1978; 42: 1747-59.
16. León Quintana C, Montesdeoca Melián A, López Almaraz R. Urgencias infecciosas. En: López Almaraz R (ed.). *Urgencias oncológicas en Pediatría y terapia de soporte*. 1ª ed. Madrid: Gráficas Enar; 2005. p. 41-71.
17. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003; 226: 668-74.
18. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 540.
19. McCarville MB. Evaluation of typhlitis in children: CT versus US. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 890-1.
20. Capria S, Vitolo D, Cartoni C, Dessanti L, Micozzi A, Mandelli F, et al. Neutropenic enterocolitis in acute leukaemia: diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann Hematol* 2004; 83: 195-7.
21. Song M, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133: 979-82.
22. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19: 756-61.