

## Caso Clínico

### Debut de colitis ulcerosa en una adolescente

C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO, E. TABORGA DÍAZ, M. GARCÍA GONZÁLEZ,  
S. JIMÉNEZ TREVIÑO, M. CRESPO HERNÁNDEZ

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba dos entidades que tienen en común diferentes aspectos clínicos e histopatológicos y comparten una etiopatogenia similar, caracterizados por una inflamación recurrente y persistente del colon –Colitis ulcerosa, (CU)– o de todo el aparato digestivo –Colitis granulomatosa o enfermedad de Crohn, (EC)–. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes debutan en la edad pediátrica y muchos de ellos lo hacen al comienzo de la adolescencia. La sospecha diagnóstica parte de la existencia de diarrea mucosanguinolenta con coprocultivo negativo que se prolonga en el tiempo, o de un deterioro en el desarrollo estato-ponderal, o de manifestaciones extradigestivas, de carácter cutáneo, articular, o sistémico. El diagnóstico exige remitir al paciente a una unidad especializada para la realización de colonoscopia, aunque los estudios histopatológicos no aseguren siempre el diagnóstico, dado el amplio abanico de entidades diferenciales. Presentamos un caso especialmente complicado por simular una colitis alérgica en su debut.

#### RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Niña de 12 años que ingresa por un cuadro de una semana de evolución de diarrea sanguinolenta con abundante

mucosidad, llegando hasta el número de 12 deposiciones diarias. Está afebril pero asocia pérdida de peso y postración. *Antecedentes familiares:* sin interés. *Antecedentes personales:* en junio de 2005 a los 11 años ingresó en un hospital comarcal por cuadro de diarrea sanguinolenta siendo el coprocultivo negativo. En marzo de 2006: presenta otro episodio de diarrea sanguinolenta, por lo que es remitida a Gastroenterología Infantil, realizándose una primera colonoscopia que mostraba lesiones ulcerativas de la mucosa rectal y colon ascendente, siendo diagnosticada por el patólogo de colitis eosinofílica, recomendándose tratamiento con corticoides orales y enemas S-ASA durante un mes. *Exploración física:* peso 22,300 kg, talla 127 cm. Pálida, ojerosa y postrada. Bien nutrida e hidratada. Sin exantemas ni petequias. Sin rigidez espinal. Auscultación cardio-pulmonar: normal. Abdomen blando, depresible, difusamente doloroso, sin defensa y sin masas ni otras organomegalias.

#### Datos complementarios y procedimientos significativos

- Hemograma: Hb 10,7 g/dL, Hto 33%. Leucocitos 9.380 (20 L/ 5,3 M/ 70 N/ 1,3 Eo/1 BA). Plaquetas 578.000. VSG 17 mm 1ª hora.
- Bioquímica: glucosa 74 mg/dL, urea 14 mg/dL, creatinina 0,54 mg/dL, sodio 137 mmol/L, potasio 3,9 mmol/L, calcio 9,2 mg/dl, proteínas totales 7,06 g/dL, AST 21 U/L, ALT 9 U/L, GGT 8 U/L, prealbúmina 15,7

*Correspondencia:* Dr. Carlos Bousoño García. Hospital Universitario Central de Asturias. Departamento de Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Domicilio: Urbanización Las Alondras nº 20. 33013 Oviedo  
*Correo electrónico:* carlos.bousoño@sespa.princast.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial 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.

mg/dL (20-40), transferrina normal. IS 4,5%. Fosfato, magnesio, estudio de niveles de colesterol, amilasa, lipasa y bilirrubina: normales.

- PCR: 0,69 mg/dL. Alfa-1 glicoproteína ácida 196 mg/dL (50-120).
- Colonoscopia: desde el recto hasta bien entrado el colon transverso tanto en extensión como en profundidad se observan ulceraciones continuas y afectación mucohemorrágica severa y extensa. El estudio histológico de las muestras fue informado como compatible con colitis ulcerosa.
- Coprocultivo con estudio de virus y bacterias: negativo. *C. difficile* (toxina y antígeno): negativos. Parásitos: se aísla *criptosporidium*.
- Rx abdomen: patrón gaseoso inespecífico.
- Gammagrafía: afectación del colon distal, ascendente y principios del transverso.

#### Controles evolutivos

- Hemograma control (29-11-06): Hb 10,8 g/dl, Hto 33%. Leucocitos 12.830 ( 13 L/ 3 M/ 80 N/ 0,2 Eo/ 0,1 BA). Plaquetas 612.000. VSG 10 mm 1ª hora.
- Bioquímica control (29-11-06): glucosa 92 mg/dL, urea 13 mg/dL, creatinina 0,40 mg/dL, sodio 140 mmol/L, potasio 4,7 mmol/L, calcio 9,6 mg/dL, proteínas totales 7 g/dL, GOT 17 U/L, GPT 12 U/L, GGT 9 U/L, hierro 17 mcg/dL, transferrina 289 mg/dL. Índice de saturación de transferrina 289 mg/dl, Alfa-1 glicoproteína ácida 22,2 mg/dL, ferritina 5 ng/mL, vitamina B<sub>12</sub> 9,8 pg/mL, selenio 80, cinc 76.
- Inmunología para estudio de EII: ANA (+) 1/80. ANCA +. ASCA IgA 12,36 U/mL (dudoso)
- IgE normal y RAST PLV y huevo, pescado y gluten: negativo. Inmunoglobulinas: normales.

#### Evolución y comentarios

Ingresa en planta a dieta absoluta para realizar colonoscopia. Tras ella y, ante el resultado de la misma, se mantiene la dieta absoluta y, posteriormente, alimentación exclusiva con Modulen IBD 250 mL 3 veces al día, y se inicia tratamiento con prednisona, ranitidina i.v. y Claversal oral. Al 5º día de su ingreso se intenta tolerancia oral con una dieta blanda sin residuos que resulta exitosa. El número de deposiciones va disminuyendo al igual que el contenido en san-

gre de las mismas, hasta realizar deposiciones de aspecto normal. Afebril durante todo su ingreso. Al alta se indicaba: dieta normal para la edad, suplementada con modulen IBD: 250 mL 3 veces al día. El tratamiento medicamentoso: claversal 500 mg: 1/2 comprimido cada 8 horas. Prednisona: 20 mg mañana y 10 mg noche. Ranitidina suspensión: 45 mg cada 12 horas.

#### DISCUSIÓN

La CU está limitada al colon, desde el recto hasta el ileon, es de naturaleza superficial y se caracteriza por una agresión a la mucosa de manera continua, definida por la presencia de ulceraciones y desestructuración de las criptas, con depleción de las células mucoides. En España, tenemos una incidencia media de 5,5 (EC) y 9,8 (CU) casos por 100.000 habitantes y año. En *edad pediátrica*, la incidencia es inferior y oscila entre 0,2 (Dinamarca) y 3,1 (Gales) casos por 100.000 habitantes y año para EC, y entre 0,5 (Francia) y 4,3 (Noruega) casos por 100.000 habitantes y año para CU. En niños se observa claramente un incremento progresivo de ambas entidades especialmente entre los 9-14 años, por lo que el pediatra debe tenerlas presentes ante cualquier diarrea invasiva que recurre o se mantiene sin resolución.

Sigue sin aclararse la **naturaleza etiológica** de ambas entidades, primando la hipótesis de que la *predisposición genética individual*, junto a *factores ambientales* relacionados fundamentalmente con una mejora en la capacidad adquisitiva de la población, la higiene exquisita y la asepsia progresiva, la "modernización" y refinamiento de nuestra dieta y los programas masivos de vacunación (*teoría de la higiene*), *llevarían a una pérdida de la tolerancia intestinal a la flora residente autóctona*, quizás condicionada por episodios previos de infección intestinal, que originan la puesta en marcha de mediadores proinflamatorios específicos (IL-2, 6, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) e inespecíficos (prostaglandinas proinflamatorias, radicales superóxidos, etc.) y respuesta linfocitaria inflamatoria que se perpetuaría en el tiempo, condicionando el carácter crónico y recurrente de estos procesos.

La **familiaridad** es el factor de riesgo más claro en la edad pediátrica, lo que viene avalado por diferentes estudios de base poblacional, de cohortes y de gemelos. El riesgo de aparición de EII en la fratría es de 10-35 para EC y 8-

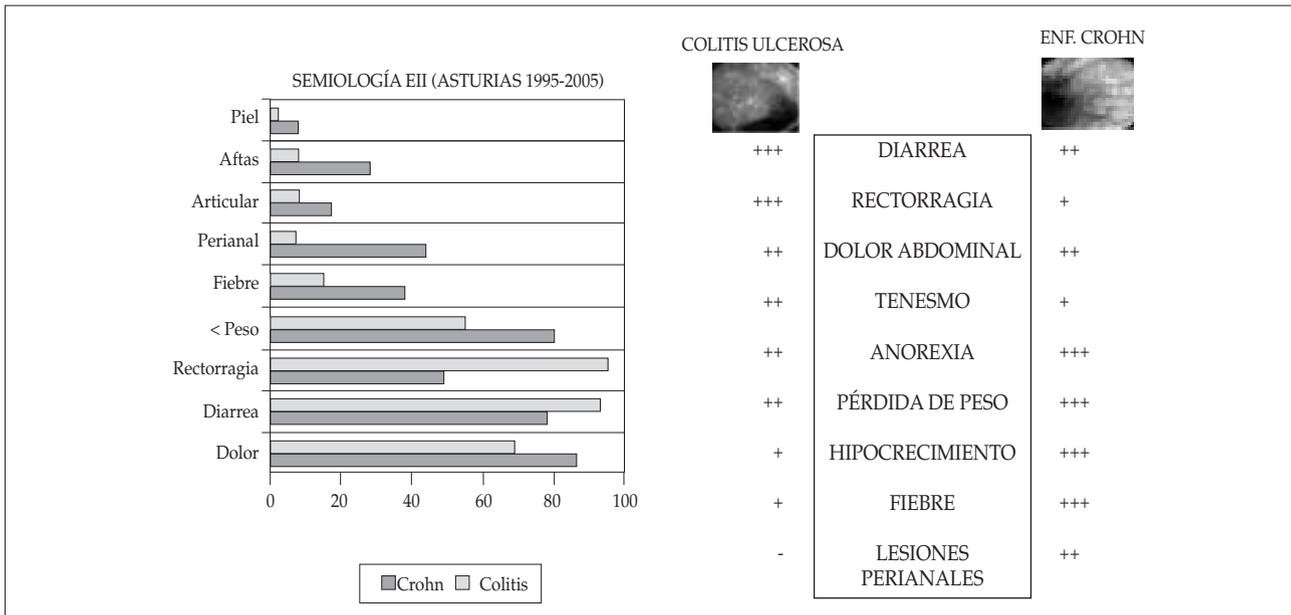


Figura 1. Semiología clínica y diagnóstico diferencial.

15 para CU. Son interesantes los fenómenos de *concordancia* (aparición de la misma entidad en los descendientes, que no es universal pero sí destacada) y *anticipación* (debut adelantado, en 16 años de media, en los descendientes de 1<sup>er</sup> grado). Los estudios del genoma han detectado diferentes genes candidatos para la EC, normalmente denominados como IBD 1-8. Por lo que respecta a CU se supone un mecanismo poligénico. De los genes candidatos clonados hasta ahora, el más significativo es el MUC3A (7q22), que codifica para diversas glicoproteínas o mucinas que protegen al epitelio intestinal de la agresión. Otros genes codifican para proteínas que condicionan el carácter de la afección, por ejemplo, para pancolitis, se encuentra una mayor asociación con HLA-DR3-DQ2.

**Manifestaciones clínicas y complicaciones**

Ambas entidades comparten muchas de sus manifestaciones y complicaciones extraintestinales, como queda reflejado en un estudio retrospectivo de 45 casos de EC y 55 de CU registrados en nuestro Hospital como EII de debut pediátrico (< 18 años); sin embargo, la EC cursa clásicamente con pérdida de peso, anorexia, astenia y dolor abdominal con/sin diarrea en la mayoría de los casos, mientras que CU lo hace con diarrea mucosanguinolenta o invasiva, rectorragia, cóli-

cos y tenesmo. En nuestra serie, un 36% de los casos de EII presentaban complicaciones extradiagísticas (articulares, cutáneas, hepáticas, pancreáticas, sistémicas, etc.) debutando incluso como tales en un 11% en EC. Las formas de presentación de EC en nuestro Hospital, a lo largo de estos 20 años, son la clásica (67%), con manifestaciones extradiagísticas (11%), enfermedad perianal predominante (6,6%), retraso de talla y desarrollo sexual (6,6%), fallo de medro (4%) o hallazgo casual en laparotomía por abdomen agudo (4%). El retraso del crecimiento, definido como una velocidad inferior a 2 DS de más de 2 años de duración, estaba presente en el 37% de los casos de EC al diagnóstico en nuestra serie (Fig. 1).

**Diagnóstico de la actividad inflamatoria**

Los reactantes de fase aguda inflamatoria (VSG, PCR, Oro-somucoide) reflejan el daño tisular aunque son inespecíficas. Más recientemente se emplea la determinación de calprotectina, una proteína fijadora de Ca<sup>++</sup> y Zn<sup>++</sup> (PM 36 kD) muy abundante en los neutrófilos, con una buena especificidad (90-96%) aunque escasa sensibilidad (70-75%).

**Diagnóstico de confirmación y extensión**

La endoscopia digestiva alta/baja con toma de muestras para estudio histopatológico, se demuestra como la prueba más

sensible para el diagnóstico, localización y extensión, diferenciando en un 85-90% de los casos, ambas entidades. La *radiología convencional* (Rx simple de abdomen, tránsito baritado intestinal y enema opaco de doble contraste) tienen un papel en el diagnóstico. Por otro lado, en nuestra experiencia, la gammagrafía Tc99 HMPAO-leucocitos, se demuestra muy superior a la radiología convencional con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92%.

### Diagnóstico de las complicaciones

Otros estudios de imagen como los ultrasonidos, TAC y RMN deben emplearse a menudo, no sólo para el diagnóstico, sino especialmente para las complicaciones de la EII.

### Diagnóstico diferencial

Las lesiones más características de CU son la distorsión y los abscesos de criptas y la depleción de células mucoides, mientras que para EC lo representan los acúmulos linfocíticos y los granulomas. Un 10% al menos deben etiquetarse de entrada como formas indeterminadas y esperar que el tiempo y la evolución definan, cada paciente (recordemos siempre que en EII existen enfermos más que enfermedades). Los denominados tests serológicos (p-ANCA, ASCA) tienen también un papel en el diagnóstico diferencial de ambas entidades. Los p-ANCA son autoanticuerpos de clase IgA, frente al citoplasma de los neutrófilos, que se estudiaron antes en la granulomatosis de Wegener, con una sensibilidad escasa (50%) pero alta especificidad para CU (95%). Los ASCA (Ac. frente a *saccharomyces cerevisiae*) demuestran una sensibilidad del 60% y una especificidad del 91% en EC. Un patrón pANCA+ ASCA- es muy sugerente de CU, al igual que uno ASCA+pANCA- lo es de EC, si bien, su ausencia no excluye ninguna de ambas entidades. También son de utilidad para predecir la evolución de una colitis indeterminada por histopatología. En nuestro caso, en el primer ingreso los estudios mostraban una infiltración eosinofílica tan numerosa en la mucosa cólica que el diagnóstico del patólogo fue de colitis eosinofílica. Sin embargo, el hecho de que no se demostrasen trofo, ni neumoalérgenos, en los estudios complementarios y, por otro lado, la recaída clínica y el posterior estudio, han venido a descartar tal hipótesis.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

### Tratamiento médico

En espera de un tratamiento curativo, que permita la restitución *ad integrum* de la mucosa intestinal inflamada nuestros objetivos actuales son, en primer lugar, inducir la remisión de la actividad (contamos con nutrición enteral -EC-, corticoides convencionales y budesonida, y antagonistas de TNF- $\alpha$ ) y, en segundo lugar, favorecer el mantenimiento y evitar la aparición de recaídas (aminosalicilatos, inmunosupresores).

### Tratamiento nutricional

Desde el momento del diagnóstico se debe iniciar un programa de alimentación que permita cubrir las necesidades, compensar las pérdidas y corregir las deficiencias, proporcionando al organismo la energía suficiente para conseguir un balance metabólico positivo capaz de conseguir un crecimiento normal. Si ya existe retraso en el desarrollo, es imprescindible que la ingesta calórica sea suficiente para normalizar la velocidad del crecimiento. Para lograr unos aportes adecuados, se intentará en primera instancia la vía oral con una dieta diversificada y equilibrada. Si la ingesta es deficiente se deben aportar suplementos orales que complementen las comidas, preferentemente por boca y, sólo si fracasa, se empleará la suplementación mediante sondas u ostomías. El uso de la *nutrición enteral* como suplemento de la oral puede ser muy útil en EII en determinadas circunstancias, por períodos breves de tiempo, mediante débito continuo, ya sea diurna o nocturna, o mediante bolos. Aunque inicialmente se empleaba como una técnica de soporte nutricional, actualmente se reconoce al menos una tasa de éxitos para inducir la remisión en EC del 60% como media, aunque sea inferior a la obtenida con corticoides (85-90%). Las medidas de soporte entérico parecen inferiores en la CU (40% de éxitos), pero siempre estaría indicada en la EC leve-moderada en la edad pediátrica como tratamiento de primera línea.

### Corticosteroides

De sobra conocidos por sus beneficios en la EII, tienen en su contra los graves efectos secundarios, como el Cushing, la hipertricosis, la deformación de la imagen corporal,

la osteoporosis, la predisposición a las infecciones, y las cataratas entre otros pero, muy especialmente, el retraso en el desarrollo sexual y el entretardamiento de la velocidad de crecimiento, son secundarismos que obligan a la búsqueda de alternativas terapéuticas en el futuro. Su mecanismo de acción más probable es el de inhibir la síntesis de linfocinas proinflamatorias, al interferir con la transcripción y síntesis de DNA, bloqueando la respuesta del promotor de transcripción epitelial NF $\kappa$ B. Otras actuaciones significativas radican en su papel inmunomodulador y regulador de la respuesta inflamatoria inespecífica. Los fármacos más empleados son prednisona/olona a razón de 1-2 mg/kg/día durante 1 mes, seguido de una retirada progresiva a razón de - 5 mg/semana.

#### Aminosalicilatos (mesalazina)

Su mecanismo de acción es múltiple, destacando su papel pro-apoptosis, inhibitorio sobre los CD4-T, síntesis de Interferon gamma y TNF $\alpha$  y, muy especialmente, en el bloqueo de la inflamación inespecífica a través del incremento en la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias, como ciclooxigenasa y disminución de las proinflamatorias, como lipooxigenasa. Existen diferentes formulaciones en el mercado de mesalazina, dependiendo del mecanismo de liberación de su composición molecular y del sitio de acción. En Pediatría, los más empleados han sido la clásica salazopirina (60% éxitos en remisión y más de 50% en prevención de recidivas) que tiene como defecto los frecuentes secundarismos e idiosincrasia, al parecer por la molécula sulfapiridina, que actúa como vehículo, y los más modernos, derivados 5-ASA bien en forma de gránulos de liberación lenta –Pentasa®– o con cubierta entérica (Lixacol® y Claversal®), que reúnen diversas peculiaridades y con una eficacia algo superior que sulfasalazina (70% en remisión y 60-65% en prevención de recidivas).

#### Fármacos anti-TNF $\alpha$

El protagonismo del factor de necrosis tumoral alfa en la inflamación crónica intestinal es de enorme trascendencia. TNF $\alpha$  es sintetizado por macrófagos tras un estímulo genético-ambiental, desencadenando una respuesta en cascada que afecta a los monocitos (síntesis de citocinas proinflamatorias IL-1, 6 y más TNF $\alpha$ ), células del endotelio (citocinas, adhesinas, factores de coagulación y radi-

cales iNOS), linfocitos B (anticuerpos), linfocitos T (interleukina 2, IFN $\gamma$ ), adipocitos (disminución de lipoproteína lipasa), fibroblastos (IFN $\beta$ , colagenasa), miocito (proteólisis), osteoclasto (reabsorción ósea), SNC (fiebre, sueño), y elevación de reactantes de fase aguda inflamatoria. Infliximab® es un anticuerpo monoclonal quimérico capaz de confundir los mecanismos de alerta celulares, bloqueando TNF- $\alpha$  tanto en forma soluble, como ligada a membrana, favoreciendo de forma notable la apoptosis celular y, en definitiva, inhibiendo la inflamación aberrante. Su empleo en EC viene demostrando una mejoría rápida de los síntomas, con éxitos en remisión del 85% o más, así como eficacia en terapias de mantenimiento, especialmente en formas fistulizantes y no-obstructivo no-fistulizante o inflamatorias propiamente dichas. La taquifilaxia, el coste y sus graves aunque raros secundarismos – enf. del suero, *Lupus like*, linfomas, reactivación de tuberculosis– son sus limitaciones más significativas, por lo que hoy por hoy su uso en Pediatría se limita a EC severa y refractaria, aunque muchos ensayos indiquen su utilidad en primera línea en EC fistulizante por sus beneficios frente a corticoides. Actualmente se está empleando con éxito en CU refractaria al tratamiento convencional.

#### Inmunosupresores

Los derivados de *tiouguanina* (AZT/6-MT) están indicados especialmente para el rescate de la corticodependencia/resistencia y en el mantenimiento de EC y CU. Su mecanismo de acción es antilinfoproliferativo, antiinflamatorio e inhibitorio de los CD4 y T-NK. La dosis habitual de AZT es de 2-2,5 mg/kg/día, empezando con dosis inferiores hasta alcanzar los niveles adecuados. Debe monitorizarse su respuesta mediante la determinación periódica de hemogramas, función hepática y pancreática, así como por niveles de TMPT, la enzima responsable de su activación. Su eficacia es singular a partir de los 3 meses de acción, consiguiendo el mantenimiento y la prevención de recidivas en más del 70% de los casos independientemente de que se trate de CU o EC, eso sí, de formas leves o moderadas. También es eficaz en formas leves de EC, asociado a corticoides o nutrición enteral para conseguir la remisión. La *ciclosporina* se emplea ocasionalmente como medicación de rescate en CU refractarias o corticodependientes.

### Tratamiento quirúrgico y expectativas de futuro

En ocasiones, el tratamiento médico es incapaz de controlar la evolución de la enfermedad. En esos casos, la resección puede ser la única alternativa que, además, es curativa en caso de CU mediante reservorios íleo-anales con/sin derivaciones u ostomías transitorias. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en caso de CU serían colitis refractaria, megacolon tóxico, perforación o hemorragia masiva y singularmente, prevención de cáncer. El cáncer aparece en CU ligado fundamentalmente al tiempo de evolución de la enfermedad, siendo el riesgo significativo por encima de los 10 años tras el diagnóstico. Para la EC, las indicaciones de cirugía parcial serían obstrucción, fístulas, abscesos, megacolon tóxico, perforación, refractariedad y retraso del crecimiento.

Nuevos y más eficaces inmunosupresores, mejoría de la farmacocinética y vigilancia de los actuales, así como aparición de nuevos agentes, como neuro-inmunomoduladores y especialmente el desarrollo de la tecnología de pro/prebióticos, están en la actual *perspectiva de futuro* prometedora de estas entidades. Hacen falta, en todo caso, perfilar mejor los conocimientos, estudios bien diseñados de aplicación en niños, e incremento en el rigor y la metodología científica, que debe buscar la curación y no sólo la remisión clínica de la EII. Entre estas expectativas, ha aparecido recientemente la *Granulocitoféresis*, que consiste en practicar una aféresis, reduciendo el número de granulocitos y favoreciendo la inmunomodulación (inhibición de L-selectina, activación de integrina, producción de factor de crecimiento e inhibición de interleucina 1), lo que per-

mite retardar la aparición de recaídas, así como disminuir las dosis de corticoides.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2ª ed. Eds: Gasull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J. Madrid: Ergon; 2002.
2. Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(4): 397-407.
3. Escher JC & Taminiu JM. Treatment of Inflammatory disease in childhood. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(S) 234: 48-50.
4. Sandborn WJ, Hanauer S. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 5(2):119-33.
5. Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118S: 68-82.
6. Buller HA. Objectives and outcomes in the conventional treatment of pediatric Crohn disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S11-S18.
7. Medina Benítez E, Prieto Bozano G, Rodríguez Reynoso MF y Suárez Cortina L. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Protocolo WEB de la AEP de la SEGHNIP 2003.
8. Heuschkel RB, Menache CC, Megerin JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 31:8-15.
9. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93(3): 327-35.
10. Díaz Martín JJ, Codoceo Alquinta R, Sarriá Osés J, Molina Arias M, Prieto Bozano G, Polanco Allué I. Utilidad de calprotectina fecal como marcador de inflamación en pacientes pediátricos con enfermedad intestinal inflamatoria. IX Congreso Nacional de la SEGHNIP, Bilbao 9-11 mayo 2002.