



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Enteropatía neutropénica en enfermedades autoinmunes

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Tesis de posgrado que para obtener el título de
especialista en
ANATOMÍA PATOLÓGICA

presenta

ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ

Asesor de tesis:

Dr. Edgardo Reyes Gutiérrez

Profesor del curso:

Dr. Arturo Ángeles Ángeles

México, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

A mis padres, ejemplos de fortaleza y constancia.

A Lorenzo, hermano y amigo: Medicis de mis años mozos.

A mis hermanos.

A Tania, cautiverio suave de mis años de residencia.

A mis padres de adopción, Sviatlana y Enrique. Corazones de base firme y horizontes lejanos.

A mis profesores y amigos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Índice

Introducción	4
Objetivos	6
Material y métodos	7
Resultados	9
Discusión	21
Conclusiones	30
Bibliografía	32

Introducción

La enteropatía neutropénica (EN) es una complicación grave, a menudo fatal, de pacientes neutropénicos, que afecta con mayor frecuencia ciego (tiflitis) y colon ascendente.¹ Se presenta en pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico para enfermedades hematológicas, principalmente leucemias y linfomas no Hodgkin,²⁻⁹ aunque se han informado algunos casos asociados a mieloma múltiple,^{10, 11} tumores sólidos,¹² y a enfermedades no neoplásicas como anemia aplásica^{13, 14} y neutropenia cíclica benigna.¹⁵

El uso cada vez más extendido de inmunosupresores en pacientes transplantados o con enfermedades autoinmunes, ha permitido observar casos de esta entidad en receptores de trasplantes y en pacientes con artritis reumatoide.¹⁶ Además, se han informado casos asociados a neutropenia por mianserina¹⁷ y metimazol,¹⁸ fármacos que ocasionalmente alteran los mecanismos de maduración de los precursores granulocíticos en médula ósea.

A pesar de que los pacientes con enfermedades autoinmunes cursan con complicaciones gastrointestinales serias reconoci-

das desde hace varios años,¹⁹ hasta la fecha no se ha informado adecuadamente su asociación con neutropenia grave y tampoco se ha esclarecido un cuadro clínico o aspecto morfológico característicos.^{20, 21} Existe solamente un caso documentado de EN, en una paciente con artritis reumatoide tratada crónicamente con sulfasalazina.¹⁶

El cuadro clínico observado en pacientes con enfermedades hematológicas es de dolor abdominal agudo, con frecuencia localizado en hemiabdomen inferior derecho, fiebre y estado de choque séptico.^{22, 23} Morfológicamente se han identificado tres patrones de lesión: neutropénica, isquémica y pseudomembranosa. Todos ellos han sido englobados por algunos autores bajo el término colitis necrosante.²

El aspecto clínico variado y la incapacidad de circunscribir el evento infeccioso abdominal, hacen difícil establecer el diagnóstico de EN.²⁴ A esto se debe, que la mayoría de los casos sean hallazgos de autopsias y que los diagnósticos antemortem sean realizados en etapas tardías, en las que con frecuencia el manejo médico y quirúrgico tienen poca trascendencia para la sobrevivencia de este grupo de pacientes.²⁵⁻²⁹

Histológicamente la lesión se caracteriza por edema y necrosis isquémica de la submucosa y lámina propia, que se extiende posteriormente a todas las capas del intestino,^{1, 2} con invasión de micro-organismos.

No se ha informado el espectro de lesiones macro ni microscópicas que se observan en la EN asociada a enfermedades autoinmunes; tampoco sabemos si el comportamiento difiere del reconocido en los casos asociados a enfermedades hematológicas o si la gravedad del daño al tubo digestivo es de mayor extensión. Esto último es probablemente debido al uso crónico de medicamentos que lesionan el tracto gastrointestinal en estos pacientes.^{30, 31}

Objetivos

1. Informar los aspectos clínico y morfológico de una serie de casos de autopsia de enteropatía neutropénica asociados a enfermedades autoinmunes.
2. Comparar el cuadro clínico y morfológico de los casos de enteropatía neutropénica asociados a enfermedades autoinmunes con aquéllos asociados a enfermedades hematológicas.
3. Describir las lesiones en el resto del tubo digestivo de los pacientes con enteritis neutropénica asociada a enfermedades autoinmunes y hematológicas.

Material y métodos

Se revisó el archivo de patología pos mortem del Departamento de Patología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, en un periodo de 13 años (1980-1992), con la finalidad de identificar casos con lesiones gastrointestinales de pacientes autopsiados con diagnóstico de enfermedades que suelen cursar con neutropenia (neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas, transplantados de hígado y riñón, enfermedades hematológicas no neoplásicas y enfermedades autoinmunes).

Los parámetros morfológicos de inclusión fueron los siguientes:

- 1. Edema de la submucosa con necrosis isquémica de sus elementos.**
- 2. Ausencia de infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en la pared del tubo digestivo en las zonas afectadas.**
- 3. Aspectos macroscópico e histológico semejante a enterocolitis isquémica y pseudomembranosa.**

El único criterio de inclusión no morfológico fue:

1. Neutropenia grave (<500 neutrófilos/ mm^3).

Los casos de EN se dividieron en dos grupos: A) EN asociada a enfermedad autoinmune y, B) EN no asociada a enfermedad autoinmune.

De cada grupo se revisaron características demográficas, clínicas, radiológicas y de laboratorio (cultivo y citología hemática). Además, se revisaron las preparaciones histológicas de todos los especímenes incluidos durante la autopsia y, en aquellos en los que se identificaron micro-organismos, se realizaron tinciones de Gram y Grocott para tipificación de bacterias y hongos respectivamente.

La información obtenida fue vertida en una hoja electrónica (Excell), para su análisis ulterior.

Resultados

Se identificaron 17 casos de enteropatía neutropénica, de un total de 1068 autopsias (1.6 %); tres correspondieron al grupo A y 14 al grupo B.

En el **grupo A**, los tres casos correspondieron a mujeres con edad promedio de 35 años (intervalo 21-46). En dos la enfermedad de base fue lupus eritematoso generalizado (LEG) y en una artritis reumatoide (AR), (tabla 1). El tiempo promedio de evolución de dichas enfermedades fue 144 meses (intervalo 12-204 meses), y la evolución del cuadro abdominal agudo de 6 días (intervalo 4-10 días), (tablas 2 y 3).

El cuadro clínico (tabla 4), fue de dolor abdominal, fiebre, diarrea, vómito y ascitis en 100% de los casos. La presencia de ascitis fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$). En 2/3 se identificó sangre en heces e hipotensión durante el cuadro agudo. En todos los casos se identificó anemia, leucopenia, plaquetopenia y neutropenia graves durante el cuadro abdominal agudo (gráficas 1 y 2). Sólo uno de los casos fue diagnosticado como EN clínica y morfológicamente. Los dos restantes se informaron

Tabla 1
Enfermedad de base

<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>
Lupus eritematoso generalizado 2	Leucemia aguda linfoblástica 5
Artritis reumatoide 1	Leucemia aguda mieloide 4
	Leucemia promielocítica 1
	Anemia aplásica 2
	Mieloma múltiple 1
	Linfoma no Hodgkin 1

Tabla 2
Evolución de la enfermedad de base

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>
Promedio	144 meses	11 meses

Tabla 3
Evolución del cuadro abdominal agudo

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>
Promedio	6 días	9 días

Tabla 4
Manifestaciones clínicas

	Grupo A (3 casos)	Grupo B (14 casos)	Prueba T (valor de P)
Dolor abdominal	3	10	NS
Fiebre	3	11	NS
Diarrea	3	7	NS
Vómito	3	7	NS
Ascitis	3	2	0.001
Sangre en heces	2	5	NS
Hipotensión	2	5	NS
Trastornos del estado de despierto	1	2	NS

NS: no significativo.

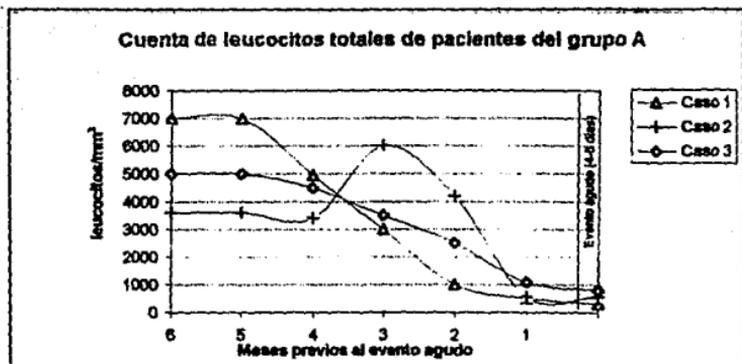
como colitis ulcerada morfológicamente y desde el punto de vista clínico, como probable vasculitis abdominal en uno de los pacientes con LEG, y en el caso restante, no se emitió diagnóstico clínico del problema abdominal.

Los estudios de imagen del abdomen en las dos pacientes lúpicas fueron informados como normales.

En el caso de la paciente artrítica se describió aire libre en la cavidad abdominal y en el lumen de intestino delgado y ausencia de aire en colon. Ninguno de los casos fue diagnosticado radiográficamente como EN.

Macroscópicamente el colon mostraba úlceras, edema y congestión en todos los casos con depósito de material fibrino-purulento en la mucosa (figura 1). En dos se identificaron además pseudomembranas, necrosis isquémica y áreas de hemorragia. La extensión promedio de la lesión colónica fue de 58% (intervalo 50%-70%), con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$), (tabla 5).

Gráfica 1



Gráfica 2

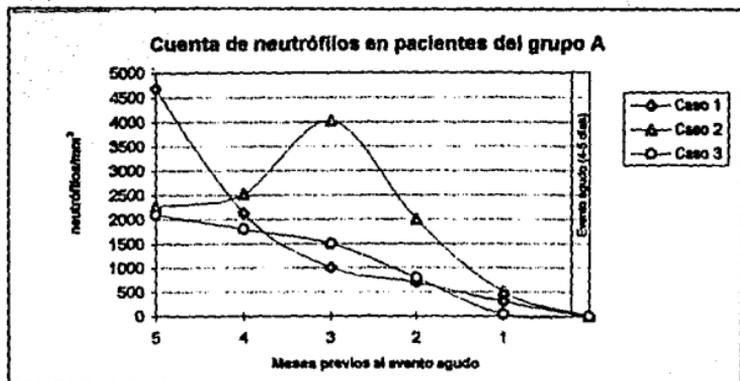


Tabla 5
Aspecto macroscópico del colon

	<i>Grupo A</i> (3 casos)	<i>Grupo B</i> (14 casos)	<i>Prueba T</i> (valor de P)
Úlcera	3	13	NS
Edema	3	13	NS
Congestión	3	13	NS
Pseudomembranas	2	6	NS
Necrosis isquémica	2	3	NS
Hemorragia	2	10	NS
Extensión de las lesiones	58%	21%	0.001

NS: no significativo.

Tabla 6
Aspecto macroscópico del intestino delgado

	<i>Grupo A</i> (3 casos)	<i>Grupo B</i> (14 casos)	<i>Prueba T</i> (valor de P)
Hemorragia	3	4	NS
Edema	3	1	<0.001
Congestión	3	2	0.001
Úlceras	2	4	NS
Extensión de las lesiones	13%	6%	NS

NS: no significativo.

En intestino delgado (yeyuno e íleon) se identificó hemorragia, edema y congestión en los tres casos y en dos, úlceras de fondo necrohemorrágico. La extensión promedio de la lesión enteral fue de 13% (intervalo de 10%-15%), (tabla 6).

Al corte se identificó necrosis panmural del colon en 2/3 de los casos (figura 2). En el restante únicamente existía necrosis de mucosa y submucosa.

En las zonas de necrosis se identificaron bacilos Gram negativos en todos los casos, cocos Gram positivos en dos y Gram negativos en uno.

En el intestino delgado se observó necrosis de la submucosa en 100% de los casos y de la mucosa en 2/3. Los gérmenes identificados fueron similares a los observados en las lesiones colónicas.

El aspecto macro y microscópico de las lesiones colónicas correspondió a lo informado clásicamente como EN.

El análisis del resto del tubo digestivo mostró úlceras con bacterias en esófago (2/3), y en estómago (1/3), (figura 3). El primer caso correspondió a la paciente con AR y el segundo a la paciente con LEG. Se identificaron además, abscesos en pulmón (2/3), bazo (1/3) y glándulas suprarrenales (1/3).

Los hemocultivos pre mortem de los tres casos no evidenciaron micro-organismos. Los cultivos post-mortem de pulmón, hígado y bazo desarrollaron *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* en uno de los casos de LEG, *Pseudomona aeruginosa* en el otro, y *Candida albicans*, cocos Gram positivos y negativos en la pared del colon y en pulmón de la paciente con AR.

En el grupo B, ocho casos correspondieron a mujeres y seis a hombres con edad promedio de 42 años (intervalo 16-70). La enfermedad de base fue leucemia linfoblástica agu-

da (5), leucemia mieloblástica aguda (4), leucemia promielocítica (1), anemia aplásica (2), mieloma múltiple (1) y linfoma no Hodgkin de células grandes en un caso (tabla 1). El tiempo promedio de evolución de las enfermedades de base fue de 11 meses (intervalo de 1-72 meses), y el del cuadro agudo de 9 días (intervalo de 3-15 días), (tablas 2 y 3).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes (tabla 4), fueron fiebre (11/14) y dolor abdominal (10/14). En dos casos el dolor abdominal fue generalizado y en ocho localizado. Las localizaciones fueron hipogastrio (2), recto (2), hipocondrio derecho (1), hipocondrio izquierdo (1), fosa ilíaca derecha (1) y epigastrio (1).

En 50% de los casos se identificó diarrea y vómito, en 5/7 sangre en heces e hipotensión y en 2/7 trastornos en el estado de vigilia y ascitis. Todos los pacientes presentaron, anemia, leucopenia, neutropenia y plaquetopenia (tabla 7).

El diagnóstico clínico de EN se estableció únicamente en un caso. En 5/14 se consideró el diagnóstico genérico de sepsis abdominal, en 4/14 gastroenteritis en inmunocomprometido, en 2/14 no hubo sospecha de complicación abdominal, en 1/14 se atribuyó a complicaciones de la enfermedad de base (LAL), y en un caso, el análisis endoscópico del colon se interpretó como proctocolitis pseudomembranosa.

El diagnóstico morfológico inicial de EN solamente se estableció en dos casos (14%). En 57% de los casos se emitió diagnóstico de colitis infecciosa ulcerada con edema, en un caso aspergilosis invasora y en 3/14 mucositis.

Se realizaron placas simples de abdomen a 10 pacientes durante el cuadro abdominal agudo. A tres de éstos se les realizó además tomografía axial computarizada (TAC), y a uno ultrasonido abdominal (US). En cinco casos se demostró dilatación de asas con engrosamiento de la pared enteral, en tres casos

Tabla 7
Citología hemática durante el cuadro agudo

<i>Hemoglobina</i>	<i>Leucocitos</i>	<i>Neutrófilos</i>	<i>Plaquetas</i>
8.6	286	10	+++
10.3	207	2	++++
-	3,313	7	+
-	2,300	<5	+++
9.6	505	3	+++
10.5	600	7	36,000
7.3	600	2	9,600
10.3	90	34	20,000
4.6	2,300	3	68,000
7.2	1,000	22	14,000
-	800	8	+++
-	800	4	8,100
9.0	blastos en SP	16	++
10.4	400	57	14,000

SP: sangre periférica.

no se identificaron anomalías y fueron informados como normales, uno de los casos se informó exclusivamente con engrosamiento de la pared rectal y un caso fue informado como neoplasia en ángulo hepático del colon. Este último fue documentado con placas simples, TAC y US. En ningún caso se estableció el diagnóstico de EN mediante estudios de imagen.

Macroscópicamente el colon presentaba úlceras, edema y congestión en 13/14 casos, hemorragia en 10/14, pseudomembranas en 6/14 y aspecto de necrosis isquémica en 3/14, (figura 4). La extensión de la lesión colónica fue de 21% en promedio (intervalo 5%-40%), (tabla 5). Se observó afec-

ción del intestino delgado en cinco pacientes. El análisis macroscópico evidenció úlceras y hemorragia en 4/5, aspecto de necrosis isquémica en 3/5, congestión en 2/5 y pseudomembranas en 1/5. La extensión promedio de las lesiones fue de 6% de la superficie enteral (intervalo 5%-10%), (Tabla 6).

Histológicamente existía necrosis de la mucosa colónica en todos los casos. En 11/14 necrosis de la submucosa y en 1/14 además, necrosis de la muscular interna (Figura 5). Ningún caso presentó necrosis panmural. En 11/14 se identificaron cocos Gram positivos en las áreas lesionadas, en 8/14 bacilos Gram negativos, pseudohifas de *Candida* en 3/14 casos, hifas gruesas, septadas y con divisiones en ángulo agudo de *Aspergillus* en 2/14 y en un caso cocos Gram negativos.

De los cinco casos que mostraron lesiones del intestino delgado, en dos se identificó necrosis de la mucosa y submucosa. En los tres restantes las lesiones presentes fueron edema, hemorragia y congestión.

El aspecto macroscópico e histológico de las lesiones colónicas fue de colitis neutropénica en 28% de los casos y de colitis neutropénica con colitis pseudomembranosa en cuatro (28%). Únicamente un caso mostró aspecto de colitis isquémica y los cinco casos restantes no reunieron características de las referidas anteriormente.

La revisión de los cortes de otras porciones del tubo digestivo evidenció úlceras con bacterias en esófago en 4/14 casos, y en el estómago en 3/14 casos. Se identificaron áreas de necrosis e invasión por micro-organismos patógenos en 10 casos. En pulmón (7/10), bazo y SNC (4/10), hígado y riñón (3/10), corazón (2/10), piel y páncreas (1/10).

Los hemocultivos premortem desarrollaron *Klebsiella* (2/14), *Salmonella* (1/14) y *Clostridium* (1/14). Los cultivos

posmortem de hígado, bazo y pulmón desarrollaron microorganismos en 57% de los casos. El germen más frecuente fue *Escherichia coli* (4/8). Además, se identificaron *Pseudomona aeruginosa* (3/8), *Klebsiella pneumoniae* (2/8). *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus sp* y *Candida sp* en un caso cada uno.

En 86% de los casos el foco séptico inicial fue el tubo digestivo y en 2/14 casos el pulmón.

De las 12 neoplasias hematológicas, once mostraron actividad en diversos sitios. Únicamente en un caso (9%), se identificaron grupos de blastos en la pared del colon, en las zonas vecinas a las áreas de la necrosis.

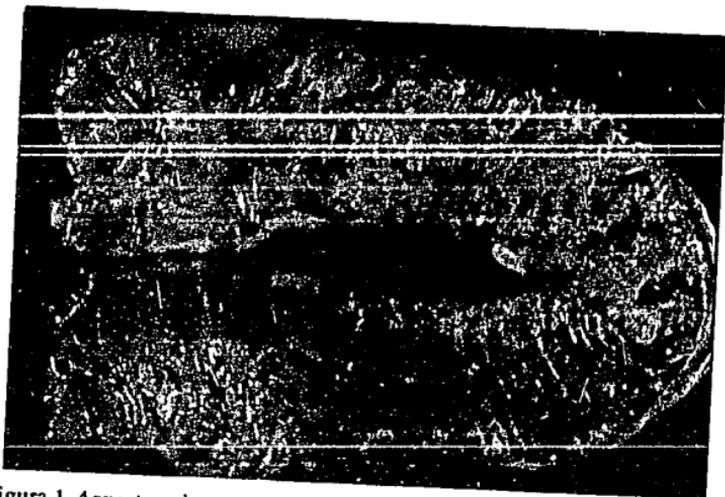


Figura 1. Aspecto microscópico de enterocolitis neutropénica. La mucosa presenta extenso depósito de material fibrinopurulento en las zonas ulceradas. Los pliegues colónicos están engrosados y congestivos.

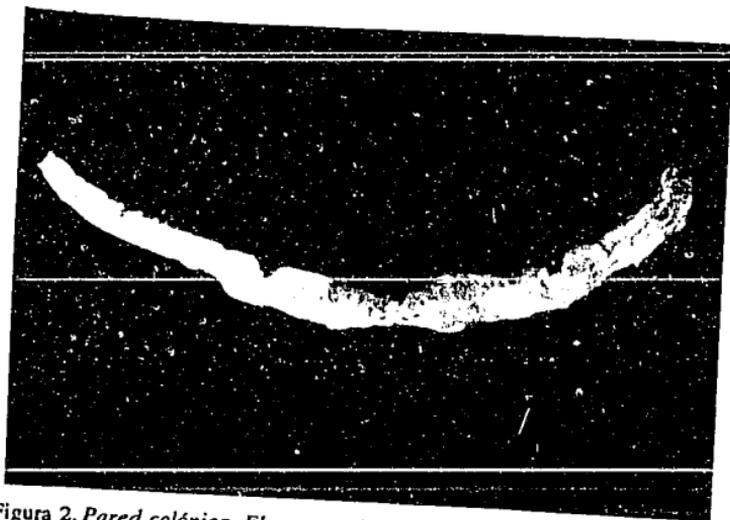


Figura 2. Pared colónica. El espesor de la pared intestinal es tres a cuatro veces mayor al normal. En la parte central del corte se identifica necrosis y hemorragia panmural, en las porciones periféricas sólo se aprecia afección de mucosa y submucosa.

FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Esofagitis y gastritis neutropénicas. Los tercios medio e inferior del esófago presentan úlceras y hemorragia de la mucosa. La totalidad de la mucosa gástrica muestra congestión y edema, con depósito fibrinoide en fondo y cuerpo. En el antro se observan úlceras de bordes irregulares y fondo necrótico.



Figura 4. Aspecto de la necrosis isquémica de la mucosa colónica. Los pliegues se encuentran sustituidos por áreas de hemorragia, edema y ulceraciones de la mucosa.

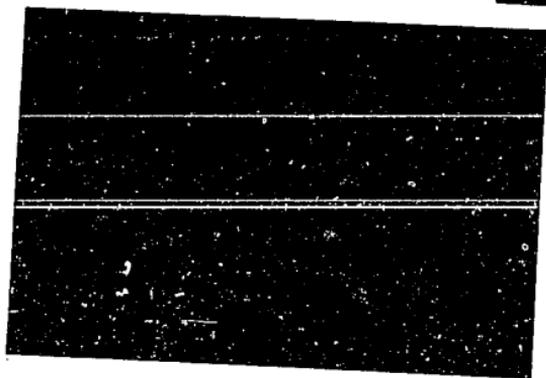
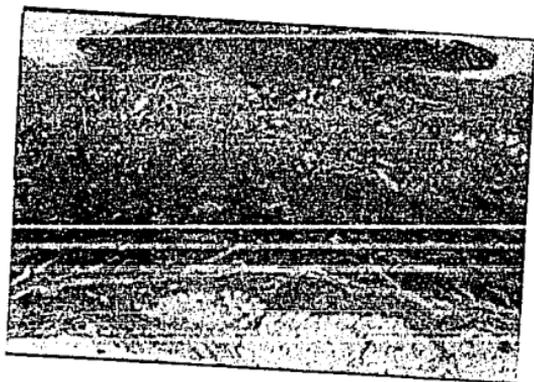


Figura 5. La mucosa y submucosa presentan zonas de necrosis isquémica. En la superficie se identifican abundantes detritus eosinófilos con aspecto fungante. Las capas musculares y la serosa se encuentran indemnes. Nótese la ausencia de inflamación en las porciones necroticas y en las áreas mejor preservadas.



FALLA DE ORIGEN

Discusión

La EN es considerada una entidad que raramente complica el curso de los enfermos con neoplasias hematológicas bajo administración de quimioterapia. Sin embargo, cuando se analiza la prevalencia de esta entidad en algunos centros, se ha encontrado que es de 13.8/100 pacientes que fallecen por enfermedades hematológicas, y que ésta se incrementa a 29.4-33/100 cuando se analizan por separado autopsias de pacientes con leucemia aguda linfoide y mieloide.³²

En diversos informes de casos y en el reducido número de series que existen sobre esta entidad, se comenta que la asociación es más frecuente en población pediátrica, que el cuadro es súbito y caracterizado por fiebre, dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha y que con frecuencia la lesión se encuentra confinada al ciego.¹⁻⁵

En nuestra institución no se atiende población pediátrica y esto explica el que no se hallan identificado casos de EN afectando a ese grupo.

No conocemos ninguna serie nacional o de otros países que analice las características de la EN asociada a enfermedades

autoinmunes y, únicamente existe un caso de AR asociado a EN en una mujer británica adulta. En este caso particular el inicio de la neutropenia se asoció al uso de sulfasalazina.¹⁶

En la presente serie, uno de los casos corresponde a una mujer con AR de 17 años de evolución tratada crónicamente con esteroides y metotrexate, y dos a mujeres con LEG activo de 72 y 12 meses de evolución. En una se identifica la azatioprina y en otra el cloranfenicol como probables causas de la neutropenia. Este grupo corresponde exclusivamente a mujeres, con edad promedio menor que el grupo de EN asociada a enfermedades hematológicas, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad de base y con cuadro abdominal agudo más corto.

Las manifestaciones clínicas en el grupo A son fiebre, diarrea, dolor abdominal, vómito y ascitis en todos los casos, más severas que en el grupo B, en el que se identificaron como manifestaciones más constantes fiebre y dolor abdominal en 78% y 71% de los casos respectivamente. Es de interés comentar, que el desarrollo de ascitis que se ha informado como factor de mal pronóstico en la EN, se observó en todos los casos del grupo A, y presentó diferencia estadísticamente significativa con el grupo B.

Morfológicamente la gravedad y extensión de la necrosis fue significativamente mayor en el grupo A. En casi 67% de los casos del grupo asociado a enfermedades autoinmunes, la necrosis fue panmural y la extensión de la afección colónica fue de 58% de la superficie, en contraste con la EN asociada a enfermedades hematológicas en que no se identificó necrosis panmural y la extensión de la lesión fue de apenas 21% del órgano.

Aspecto similar en relación a la extensión de las lesiones del intestino delgado se identificó en ambos grupos. La extensión de la lesión enteral fue el doble en el grupo A comparado con el B.

A pesar de lo aparatoso del cuadro abdominal y de que en los tres casos del grupo A y en 12/14 de los casos del grupo B, el foco infeccioso inicial fue el tubo digestivo, solamente en dos casos se estableció el diagnóstico clínico de EN, uno de ellos en el grupo B, en el que se considera tradicionalmente a la EN como primer diagnóstico a considerar en presencia de fiebre y dolor abdominal de inicio súbito.

La posibilidad del médico clínico de obtener información mediante el análisis radiográfico abdominal es nula en la población analizada. Con frecuencia se describe que el objetivo de realizar estudios de imagen es doble^{23, 33}: a) identificar gas en la pared del intestino con engrosamiento de la pared y, b) buscar aire libre en la cavidad abdominal como evidencia de perforación de una víscera hueca. En nuestra serie se realizaron diversos estudios de imagen en 76% de los pacientes. En dos casos del grupo A, la interpretación oficial fue de ausencia de lesión en el tubo digestivo y en otro se identificó aire libre en cavidad y en intestino delgado y ausencia del mismo en colon. Esta situación contrasta con la extensión de las lesiones enterocolónicas identificadas en las autopsias en este grupo de pacientes. En el grupo de EN asociada a enfermedades hematológicas se identificaron seis casos en que se describió engrosamiento de la pared enterocolónica, en cinco de ellos se observó además, dilatación de asas intestinales. Tres estudios fueron informados como normales; el caso más interesante corresponde al que se informó como probable neoplasia en ángulo hepático del colon. Este paciente fue sometido a US y TAC abdominales. En ninguno de los casos se realizó diagnóstico de EN.

El diagnóstico morfológico inicial de EN solamente se realizó en tres pacientes, uno del grupo A y dos del grupo B. Los dos casos restantes del grupo asociado a enfermedades

autoinmunes se diagnosticaron como colitis ulcerada y, en el grupo B, más de la mitad de los casos como colitis infecciosa ulcerada con edema y 21% como mucositis de diversas porciones del tubo digestivo. El término mucositis hace referencia a inflamación extensa en diversas zonas de la mucosa del tubo digestivo. Este concepto descriptivo desde el punto de vista morfológico, se ha utilizado con frecuencia en lesiones observadas en pacientes con enfermedades neoplásicas que han sido sometidos a tratamientos con quimioterapia o radioterapia. Es probable que bajo esta denominación existan casos informados, como en la presente serie de EN. Desde el punto de vista fisiopatológico, el diagnóstico de inflamación de la mucosa tiene poca trascendencia en la comprensión de los factores desencadenantes de la lesión del tubo digestivo, y no muestra la gravedad del cuadro abdominal.

Lo observado en la presente serie, pone de manifiesto las dificultades diagnósticas que existen en este grupo de pacientes. Las razones de que el diagnóstico de EN, se realice solamente en 17% de las autopsias en pacientes con enfermedades de riesgo para el desarrollo de neutropenia grave son diversas, y reflejan en cierto modo las dificultades que existen en el establecimiento del mismo desde el punto de vista clínico y radiográfico. Clínicamente se arguyen la sobreposición de síntomas y la aparición temprana de choque séptico como los principales distractores diagnósticos, imagenológicamente lo inespecífico de los hallazgos radiográficos en ausencia de información clínica precisa y, morfológicamente el desconocimiento de las características macro y microscópicas de esta entidad, así como la ausencia de un marcador morfológico. Un punto de gran trascendencia es la sobreposición de aspectos morfológicos que se observan en la EN. El grupo del Hospital M.D. Anderson² publicó hace varios años una serie que englobó

dichos cambios morfológicos bajo el término colitis necrosante, en el que se incluyen aspectos de colitis neutropénica, pseudomembranosa e isquémica. A nuestro juicio, la idea de estos autores atiende más al aspecto macroscópico de las lesiones colónicas que a la correlación clínico-morfológica, tanto macro como microscópicamente, en que se basan los diagnósticos anatomopatológicos. Para complicar aún más el punto de cómo llamar a la EN, se han informado casos de otras entidades bajo la denominación de enterocolitis necrosante, y que no cursan con neutropenia.³⁴ En los especímenes de intestino delgado y grueso que se analizaron, se identificaron siete casos con lesiones consideradas características de EN, cuatro en donde se reconocieron aspectos de colitis neutropénica y pseudomembranosa y uno en que el aspecto predominante fue isquémico. En cinco no se observaron ninguno de los patrones descritos y se denominaron como otros aspectos de EN.

Sin embargo, histológicamente ninguno de los casos mostró infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, independientemente del aspecto macroscópico de las lesiones. Es nuestra impresión que este dato morfológico es el de mayor peso en el diagnóstico de EN y, es el que permite separar a esta entidad de los casos de enterocolitis pseudomembranosa asociada a administración de antibióticos de amplio espectro y proliferación de *Clostridium difficile*^{35, 36} y de los casos de colitis flemonosa, generalmente asociados a hepatopatías crónicas.³⁷ Estas dos entidades, aunque semejantes morfológicamente, generalmente presentan infiltrado polimorfonuclear abundante, incluso formando abscesos en la pared intestinal.

Si las dificultades diagnósticas ocurren cuando se tiene el sustrato de enfermedades que clásicamente cursan con neutropenia y complicaciones abdominales, el panorama es más desalentador ante nuevas asociaciones. Sin embargo, en

33% de los casos del grupo A y en 14% de los del grupo B se estableció morfológicamente el diagnóstico preciso de EN. Estas cifras parecen contradictorias, pero se deben a que el caso de AR con EN fue presentado en sesión anatomoclínica general en la institución donde se realizó el presente trabajo,³⁸ y los dos diagnósticos de EN del grupo B ocurrieron posterior a dicha presentación. Con anterioridad ningún caso había sido diagnosticado como EN. Situaciones como ésta ponen de manifiesto la enorme trascendencia que tienen los estudios posmortem bien realizados, en la educación de clínicos y patólogos.³⁹

Nuestra impresión es que existen casos informados de asociación de EN con enfermedades autoinmunes, particularmente con LEG, solamente que bajo otras denominaciones y atribuidas a daño vasculítico.^{19, 21, 40}

El análisis morfológico del resto de porciones del tubo digestivo evidenció la presencia de úlceras con necrosis isquémica de mucosa y submucosa, con invasión de micro-organismos, en ausencia de inflamación aguda en estómago y esófago en seis pacientes (35%). Dos de ellos presentaron ambos órganos lesionados y, solamente se identificó un caso en el grupo A que presentó úlceras esofágicas múltiples.

Las lesiones identificadas en esófago y estómago son similares a las observadas en colon e intestino delgado y afectan principalmente la submucosa. En esta capa de la pared de esófago y estómago se identifican edema y necrosis isquémica, sin infiltrado inflamatorio polimorfonuclear. Consideramos que, haciendo unidad con las lesiones de intestino delgado y grueso, así como con el contexto de neutropenia grave, dichas lesiones deben ser diagnosticadas como esofagitis y gastritis neutropénicas respectivamente, y no como esofagitis o gastritis aguda ulcerada, debido a que ponen de manifiesto una idea más global del estado de la pared del intestino anterior.

La fisiopatogenia de la EN no se encuentra bien establecida.¹⁻⁵ Observaciones iniciales implicaban como factor desencadenante principal a eventos de índole isquémico que afectaban principalmente las zonas vecinas a los sistemas de irrigación terminal en el colon;^{41,42,43} otros autores, atribuyen el daño a detención en la división de las células epiteliales de reserva del epitelio del tubo digestivo, o a necrosis extensa de células neoplásicas que infiltran la pared colónica.¹⁻⁹ Sin embargo, no es frecuente observar infiltración neoplásica en el tubo digestivo o cuando existe, el volumen celular es muy reducido y no explica las extensas zonas de necrosis observadas en la EN.

Nosotros al igual que Ikard,⁴⁴ pensamos que el inicio de esta catastrófica complicación, tiene su génesis en factores sistémicos y locales (esquema). Probablemente el más importante sea la incapacidad de los mecanismos de defensa inespecíficos mediados por neutrófilos de mantener la integridad de la mucosa colónica. En estas condiciones, desequilibrios en el microambiente enterocolónico, aumento de la presión intraluminal con distensión de la pared intestinal y compromiso circulatorio en zonas críticas, originaría focos de necrosis isquémica, inicialmente en la submucosa y con compromiso posterior del epitelio de revestimiento e invasión por microorganismos patógenos a la pared intestinal.⁴⁴

La identificación de casos de EN en pacientes con enfermedades no hematológicas¹⁶⁻¹⁸ y de colitis necrosante en población desnutrida no neutropénica con ingesta súbita de alimentos con inhibidores de proteasas,⁴⁵ hace necesario otorgarle mayor importancia a factores locales en la génesis de la EN. Tampoco es factible seguir manteniendo la idea de que la lesión se inicia por necrosis de células neoplásicas infiltrando la pared colónica, cuando se identifican escasos grupos de

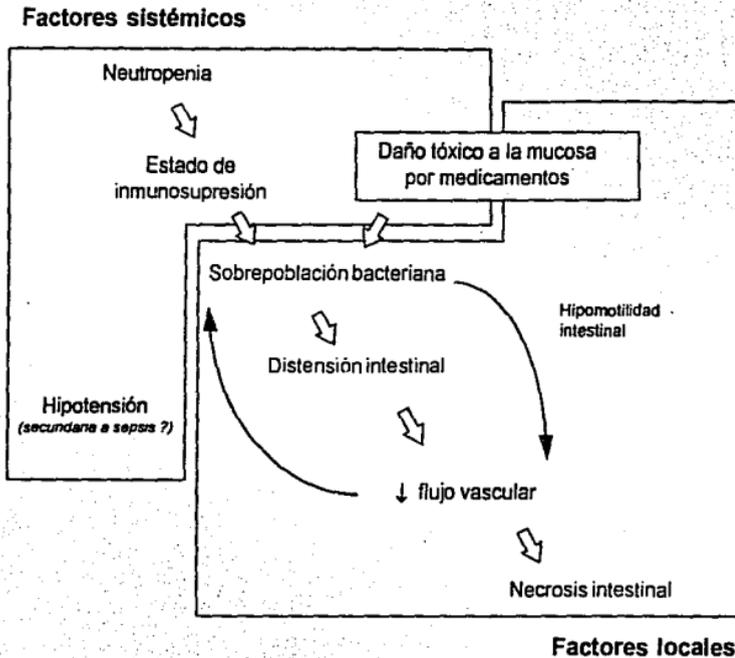
blastos neoplásicos en solamente un caso de los trece con actividad neoplásica sistémica en la presente serie.

Los cultivos posmortem desarrollaron micro-organismos en 65% de los casos autopsiados. Los gérmenes aislados con más frecuencia fueron *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. En un caso, los cultivos pre mortem demostraron la presencia de *C. difficile*, sin embargo, en los cultivos posteriores no se identificó dicho micro-organismo y, el aspecto de las lesiones enterocolónicas fue de neutropenia clásica. En la mayoría de los casos publicados se observa predominio de los gérmenes aquí encontrados, en menor proporción se identifican *C. difficile*, *Candida albicans* y aspergillus en los cultivos posmortem.⁴⁻¹¹

El 42% de los pacientes fueron tratados con diferentes combinaciones de antibióticos y solamente una de las pacientes del grupo A fue sometida a laparotomía exploradora y falleció durante el acto quirúrgico. Es por ello que no tenemos elementos para recomendar algún tipo particular de tratamiento. Existen autores polarizados que recomiendan tratamientos médicos²⁹ o quirúrgicos²⁸ exclusivamente. Creemos, al igual que Shamberger y colaboradores,²³ que el tratamiento debe ser médico inicialmente, y quirúrgico cuando se reúna alguna de las siguientes condiciones: a) perforación intestinal, b) persistencia de sangrado intestinal a pesar de haberse resuelto los problemas de coagulación y, c) deterioro progresivo a pesar de manejo médico agresivo.

La decisión quirúrgica no debe tardarse demasiado y en general, creemos que las intervenciones quirúrgicas en etapas tardías de la EN, como ocurrió en la paciente con AR, no modifican la historia natural de esta complicación.

Esquema



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA.

Conclusiones

1. La EN es una entidad que observaremos con mayor frecuencia en poblaciones en que tradicionalmente no se presentaba, debido al uso cada vez mayor de medicamentos inmunosupresores o que ocasionan depleción de las células precursoras de la serie granulocítica y, a la mayor sobrevida de los pacientes con enfermedades hematológicas.
2. Los casos de EN asociados a enfermedades autoinmunes tienen cuadro clínico y evolución significativamente más corta del evento abdominal agudo, que los asociados a enfermedades hematológicas. Tomando en cuenta el grado de lesión y la extensión de la misma, el cuadro morfológico parece ser también más agresivo en este grupo de enfermos.
3. El diagnóstico de EN debe sospecharse fuertemente en pacientes neutropénicos y plaquetopénicos que desarrollen dolor abdominal súbito, independientemente de la gravedad de los cambios radiográficos observados.

4. Existe un espectro morfológico de lesiones que incluyen aspecto macroscópico de colitis neutropénica, pseudomembranosa, isquémica y otros en donde las lesiones parecen circunscritas a la submucosa. El dato microscópico unificador de esta aparente diversidad de patrones macroscópicos es la ausencia de infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en las zonas afectadas.
5. La EN coexiste con lesiones de tubo digestivo anterior que deben ser diagnosticadas como esofagitis neutropénica y gastritis neutropénica, debido a la similitud morfológica que presentan y al contexto en que se desarrollan.
6. No existe consenso actual adecuado en relación al mejor tratamiento que se deba ofrecer a este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Wade DS, Nava HR, Douglass HO. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992; 69:17-23.
2. Dosik GM, Luna MA, Valdivieso M, McCredie KB, Gehan EA, Gil-Extremera B, et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:646-56.
3. Starnes HFJr, Moore FD, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986; 57:616-21.
4. Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine* 1976; 55:259-68.
5. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 131:538-44.
6. Wade DS, Douglass HJr, Nava HR, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990; 125:1119-27.
7. Yates P, MacGowan AP, Potter M, White H, Slade RR. Clostridia and neutropenic enterocolitis. *Lancet* 1988; 1:185.

8. Rampling A, Warren RE, Berry PJ, Swirsky D, Hoggarth CE, Bevan PC. Atypical *Clostridium difficile* colitis in neutropenic patients. *Lancet* 1982; 2:162-3.
9. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis* 1988; 10:42-52.
10. Schimpff SC, Wiernik PH, Block JB. Rectal abscesses in cancer patients. *Lancet* 1972; 2:844-7.
11. Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. Review of the literature and assessment of surgical intervention. *Am J Surg* 1985; 149:405-8.
12. Colebunders R, Bultinck J, Servais J, Denis L. A patient with testis seminoma, sarcoidosis, and neutropenic enterocolitis. *Hum Pathol* 1984; 15:394-6.
13. Pokorney BH, Jones JM, Shaikh BS, Aber R. Typhlitis. A treatable cause of recurrent septicemia. *JAMA* 1980; 243:682-3.
14. Mulholland MW, Delaney JP. Neutropenic colitis and aplastic anemia. A new association. *Ann Surg* 1983; 197:84-90.
15. Hopkins DG, Kushner JP. Clostridial species in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in patient with neutropenia. *Am J Hematol* 1983; 14:289-95.
16. Chakravarty K, Scott DGI, McCann BG. Fatal neutropenic enterocolitis associated with sulphasalazine therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31:351-3.
17. Braye SG, Copplestone JA, Gartell PC. Neutropenic enterocolitis during mianserin-induced agranulocytosis. *Br Med J* 1982; 285:1117.
18. Ryan ME, Morrissey JF. Typhlitis complicating methimazole-induced agranulocytosis. *Gastrointest Endosc* 1983; 29:299-302.

19. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 1980; 9:237-47.
20. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Report of twenty cases and review of the literature. *Medicine* 1982; 61:25-32.
21. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 330:1871-9.
22. Gandy W, Greenberg BR. Successful medical management of neutropenic enterocolitis. *Cancer* 1983; 51:1551-5.
23. Shamberger RC, Weistein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57:603-9.
24. Kunkel JM, Rosenthal D. Management of the ileocecal syndrome. Neutropenic enterocolitis. *Dis Col Rect* 1986; 29:196-9.
25. Villar HV, WarnekeJA, Peck MD, Durie B, Bjelland JC, Hunter TB. Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:217-22.
26. Kies MS, Luedke DW, Boyd JF, McCue MJ. Neutropenic enterocolitis. Two case reports of long-term survival following surgery. *Cancer* 1979; 43:730-4.
27. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552-8.
28. Moir ChR, Scudamore ChH, Benny WB. Typhlitis: Selective surgical management. *Am J Surg* 1986; 151:563-6.

29. Shaked A, Shinar E, Freund H. Neutropenic typhlitis. A plea for conservatism. *Dis Col Rect* 1983; 26:351-2.
30. Lewis JH. Gastrointestinal injury due to medicinal agents. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:819-34.
31. Mitchell EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982; 9:52-64.
32. Velázquez-Ceceña JL, Gamboa-Domínguez A, Reyes-Gutierrez E. Prevalencia de colitis neutropénica en estudios post-mortem. Análisis de 13 años. *Patología* 1994; 32:S4-S5.
33. Archibald RB, Nelson JA. Necrotizing enterocolitis in acute leukemia: Radiographic findings. *Gastrointest Radiol* 1978; 3:63-5.
34. Rosen IB, Cooter NB, Ruderman RL. Necrotizing colitis. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137:645-9.
35. Barrett DB. The gastrointestinal tract. In: Stocker JT, Denher LP, eds. *Pediatric pathology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:685-8.
36. Rampling A, Warren RE, Bevan PC, Hoggarth CE, Swirsky D, Hayhoe GJ: *Clostridium difficile* in haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1985; 38:445-51.
37. Reyes-Gutierrez E, Gamboa-Domínguez A, Díaz-Betancourt L. Colitis flemonosa. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57:242-5.
38. Cardiel M, Gamboa-Domínguez A. Enterocolitis neutropénica. Caso anatomoclínico. *Rev Inv Clín* 1994. Aceptado para publicación.
39. Angeles-Angeles A, Quintanilla-Martínez L, Muños-Fernández L, Espinoza-Vázquez B, Victoria-Peralta P. Concordancia diagnóstica clínico-patológica en 429 autopsias del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Inv Clín* 1992; 44:13-20.

40. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190:104-11.
41. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of leukemias. *Ann Intern Med* 1964; 61:1084-103.
42. Geber WF. Quantitative measurement of blood flow in various areas of the small and large intestine. *Am J Physiol* 1960; 198:985-6.
43. Goodhead B. Distribution of blood flow in various selected areas of small and large intestine in the dog. *Am J Physiol* 1969; 217:835-7.
44. Ikard RW. Neutropenic typhlitis in adults. *Arch Surg* 1981; 116:943-5.
45. Lawrence G, Walker PD. Pathogenesis of enteritis necroticans in Papua New Guinea. *Lancet* 1976; 1:125-6.