

Enteropatía neutropénica asociada a enfermedades autoinmunes. Una presentación más agresiva*

Yanin Chavarri-Guerra,** Leticia Bornstein-Quevedo,** Edgardo Reyes-Gutiérrez,** Armando Gamboa-Domínguez**

*Parte de este estudio fue presentado en la 84th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. Toronto, Canadá. Marzo 14, 1995.

**Departamento de Patología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Correspondencia: Dr. Armando Gamboa-Domínguez. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de Patología. Vasco de Quiroga No. 15. Colonia Tlalpan C.P. 14000. México, D.F. Tel: 5573-1200 ext. 2052 Fax: 5655-1076 E-mail: cdg@data.net.mx

Recibido para publicación: 10 de enero de 2000.

Aceptado para publicación: 27 de marzo de 2000.

RESUMEN Antecedentes: sólo existe un informe de caso de enteropatía neutropénica asociada a enfermedades autoinmunes. **Método:** se analizaron las autopsias de pacientes con diagnóstico de neoplasias y enfermedades autoinmunes, se revisaron las fotografías macroscópicas y preparaciones histológicas de tubo digestivo. En forma cegada se cuantificó el porcentaje de mucosa enteral con afección macroscópica. Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico y del resumen post mortem. **Resultados:** se identificaron 17 casos de enteropatía neutropénica en un periodo de 13 años (1,068 autopsias). En pacientes con enfermedades hematológicas ocurrió en 14 casos y tres asociados a enfermedades autoinmunes. Los síntomas agudos tuvieron una evolución de seis días caracterizados por dolor abdominal, diarrea, ascitis y fiebre en las enfermedades autoinmunes. La extensión del daño colónico fue de 58% y 13% en intestino delgado. Los casos asociados a enfermedades hematológicas tuvieron mayor tiempo de evolución con fiebre y dolor abdominal, lesiones colónicas en 21% de la superficie y lesiones en intestino delgado en 6% de la mucosa. No se observó infiltrado inflamatorio agudo alrededor de las zonas necróticas en ninguno de los grupos. Los medicamentos asociados con neutropenia fueron esteroides, azatioprina, metotrexate y agentes alquilantes. **Conclusión:** la enteropatía neutropénica asociada a enfermedades autoinmunes fue más grave que la asociada a enfermedades hematológicas atendiendo al porcentaje de mucosa enteral afectada y al curso clínico.

Palabras clave: enteropatía neutropénica, enfermedades autoinmunes y enfermedades hematológicas, esteroides, azatioprina, agentes alquilantes.

SUMMARY Background: There is just one case report dealing with neutropenic enteropathy associated with autoimmune diseases. **Method:** An autopsy analysis of neutropenic enteropathy in autoimmune and hematologic diseases was carried on. Gross findings and slides were reviewed. A blind analysis is of the mucosal lesions in small and large intestine as well as of the clinical course was made. **Results:** Seventeen cases of neutropenic enteropathy were found a once period of 13 years (1,068 autopsies). Fourteen cases were seen in patients with hematologic diseases and three in patients with autoimmune diseases. Acute symptoms had a 6-day evolution and were characterized by abdominal pain, diarrhea, ascitis, and fever in autoimmune diseases. Extension of colonic damage was 58 and 13% in small bowel. Cases associated with hematologic diseases had longer clinical course with fever abdominal pain and colonic lesions in 21% of the surface and small bowel lesions in 6% of the mucosa. No acute inflammatory infiltrate around the necrotic zones was observed in either group Azathioprine, steroids, methotrexate, and alkylating agents were associated to neutropenia. **Conclusions:** Clinical evolution and morphologic findings were more severe in neutropenic enteropathy associated with autoimmune diseases than in patients with hematologic diseases.

Key words: Neutropenic enteropathy, autoimmune diseases, hematologic diseases, steroid therapy, azathioprine, alkylating agents.

INTRODUCCIÓN

La enteropatía neutropénica (EN) se observa en pacientes con quimioterapia por enfermedades hematológicas (EH) y contribuye a su morbilidad y mortalidad; es una complicación grave y a menudo fatal.¹ Hay casos asociados con tumores sólidos,² anemia aplásica,³ neutropenia benigna cíclica⁴ y en un paciente tratado con sulfasalazina por artritis reumatoide (AR).⁵

La introducción de nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (EA) puede causar supresión de la médula ósea y neutropenia periférica, pero sólo existe un caso informando esta asociación.⁵ El presente trabajo informa tres casos de enteropatía neutropénica asociada a EA y compara las características clínicas y morfológicas de los casos asociados a EH.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron las autopsias de pacientes con diagnóstico de neoplasias y enfermedades autoinmunes de 1980 a 1992. Se consideraron aquellos casos con lesiones gastrointestinales sin infiltrado inflamatorio y con diagnóstico de neutropenia definida como < 500 neutrófilos/mm³, los cuales se dividieron en dos grupos: A) enteropatía neutropénica asociada a enfermedades autoinmunes y B) enteropatía neutropénica asociada a enfermedades hematológicas.

Se revisaron las fotografías macroscópicas del archivo de diapositivas del departamento de patología y las preparaciones histológicas de tubo digestivo. En forma cegada se cuantificó el porcentaje de mucosa enteral con afección macroscópica.

Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos, radiológicos y de laboratorio de los expedientes clínicos y los resultados fueron comparados utilizando la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se identificaron diecisiete casos de enteropatía neutropénica en 1,068 autopsias en un periodo de 13 años (prevalencia de 1.6%). En el grupo A todas fueron mujeres con mediana de edad de 35 años (21-46 años). Dos pacientes tenían lupus eritematoso generalizado (LEG) y la otra AR. La paciente con AR se encontraba en tratamiento crónico con prednisona (60 mg/día) y azatioprina 100 mg/día, una de las pacientes con LEG recibía 50 mg/8 h de prednisona, la otra parametasona 1x1 día y metotrexate 10 mg/semana. Todas las pacientes del gru-

po se encontraban recibiendo esquemas amplios de antibióticos. La evolución promedio de estas enfermedades fue de 144 meses (12-204 meses), los síntomas agudos persistieron un promedio de 6 días (4-10 días) y se caracterizaban por dolor abdominal, fiebre, diarrea, vómito, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y ascitis. En 2/3 de los casos se observó hipotensión y sangre en heces. Dos pacientes fueron consideradas clínicamente como casos de vasculitis abdominal y morfológicamente como colitis inespecífica. La radiografía abdominal fue normal y en la paciente con AR se encontró aire libre en la cavidad abdominal y en la pared del intestino delgado. Ninguna fue diagnosticada como enteropatía neutropénica. El análisis colónico mostró úlceras, edema y congestión de la mucosa. Dos



Figura 1. Aspecto macroscópico de enteropatía neutropénica asociada a artritis reumatoide. La lesión afecta 40% del colon a nivel de ciego, ángulo hepático y descendente en las que se aprecia eritema, edema y necrosis con ausencia de pliegues. La afección es mayor en la mucosa y submucosa, pero existe en las tres zonas necrosis panmural.

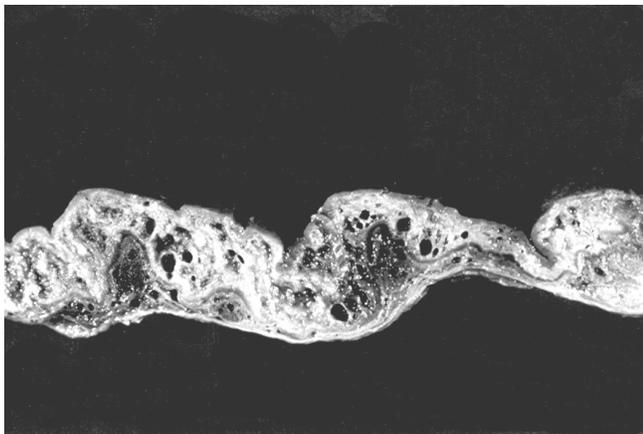


Figura 2. Corte transversal de la pared colónica en la que se identifica necrosis panmural de aspecto flegmonoso. Existen zonas de hemorragia reciente, vasos dilatados y aire en la pared.

tenían pseudomembranas, necrosis isquémica y hemorragia. Las lesiones se extendían en una superficie mayor de 58% (50-70%) de la mucosa colónica (*Figura 1*). Dos casos mostraron necrosis colónica panmural (*Figura 2*) y uno necrosis mucosa y submucosa. El intestino delgado tenía hemorragia, edema y úlceras en 13% de la mucosa (10-15%), todos mostraban necrosis submucosa y ausencia de infiltrado inflamatorio agudo. Se observaron úlceras esofágicas (2/3) y gástricas (1/3). Los cultivos *post mortem* de la pared colónica evidenciaron *E. coli* y *S. epidermidis* (1/3), *P. aeruginosa* (1/3), y *C. albicans* y cocos en el paciente con AR. Los cultivos para *C. difficile* resultaron negativos.

En el grupo B ocho de los casos eran mujeres y seis hombres con mediana de edad de 42 años (16-70 años) con leucemia linfoblástica (cinco pacientes), leucemia mieloide aguda (cuatro pacientes), leucemia promielocítica (un caso), anemia aplásica (dos casos), mieloma (un caso) y linfoma no Hodgkin de células grandes (un caso). Once de los pacientes mostraron actividad neoplásica en la autopsia y uno (9%) infiltración colónica. La duración promedio de la enfermedad fue de 11 meses (1-72 meses) y de los síntomas abdominales agudos característicos fueron fiebre (11/14), dolor abdominal (10/14), diarrea y vómito moderado; incluyendo cinco con sangre en heces e hipotensión, y dos con ascitis. Los esquemas de quimioterapia incluían principalmente agentes alquilantes y esteroides (*Cuadro 1*). Todos tenían anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Un caso fue diagnosticado clínicamente como EN y el resto fue diagnosticado como complicaciones abdominales no específicas en pacientes neutropénicos. Se obtuvieron radiografías de abdomen en 10 pacientes, a tres se les realizó tomografía axial computada (TAC) y a uno ultrasonido abdominal (US). Se reportó adelgazamiento de la pared (seis pacientes) y adenocarcinoma de colon (un paciente) documentado por TAC y US. Se encontraron úlceras, edema (13/14), hemorragia (10/14), pseudomembranas (61/14) y necrosis isquémica (3/14) en 21% (5-40%) de la superficie colónica (*Figura 3*). Cinco tenían necrosis en la mucosa del intestino delgado en 6% de la superficie. Los cultivos *post mortem* demostraron *E. coli* (cuatro casos), *P. aeruginosa* (cuatro casos), *K. pneu-*

CUADRO I

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NEOPLÁSICAS

Caso	Edad	Género	Enfermedad de base	Tiempo de evolución (meses)	Esquema de tratamiento	No. de ciclos	Ciclos de rescate
1	62	M	Mieloma	7	Melfalan, prednisona, procarbazona	5	—
2	18	M	LAL	1	Adriamicina, vincristina, prednisona	1	Intratecal: metotrexate, Ara C, hidrocortisona
3	66	F	LAL-L2	12	HOP	10	2
4	28	F	LAL-L2	72	Vincristina, prednisona	6	
5	18	M	LAM-M6	13	Metotrexate, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina	7	
6	31	F	LAM	6	Metotrexate, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina	4	
7	70	F	LAL-L2	2	Vincristina, prednisona	1	
8	16	F	Linfoma no Hodgkin	3	Adriamicina, ciclofosfamida, vincristina	2	Intratecal: Ara C, metotrexate
9	33	M	LAL-L2	4	Adriamicina, oncovin, prednisona	2	
10	67	F	Leucemia promielocítica	13	Ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, metotrexate	7	
11	61	M	LAM-M1	13	Tioguanina, Ara C, adriamicina, oncovin	7	
12	32	F	LAM	2	Doxorrubicina, Ara C.		

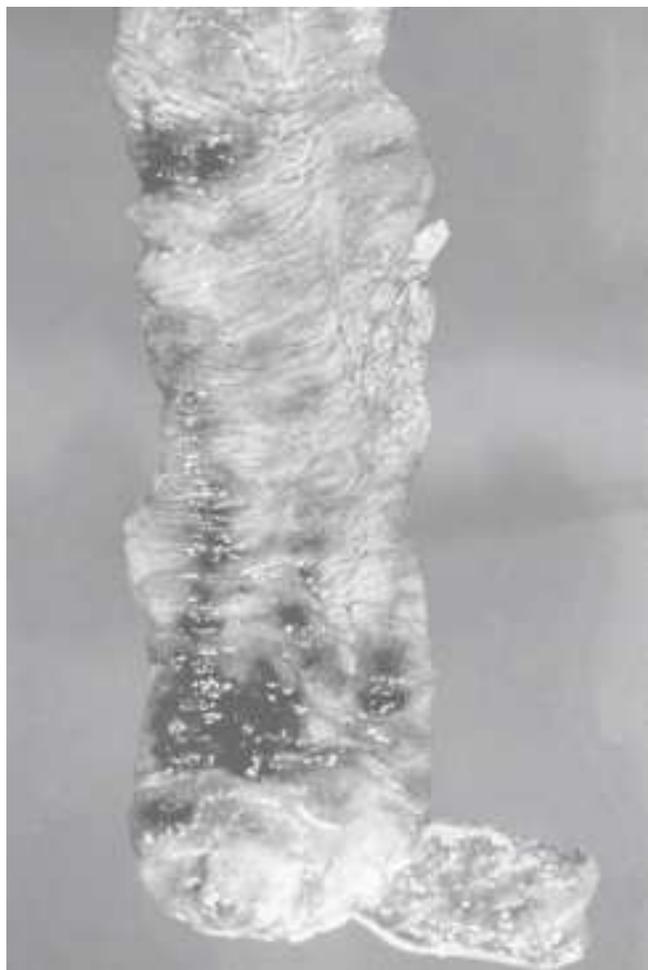


Figura 3. Aspecto macroscópico de enteropatía neutropénica asociada a enfermedades hematológicas. La mucosa de ciego y ascendente presenta zonas ulceradas con hemorragia reciente, edema y necrosis de la pared. Las lesiones afectan menos de 10% de la superficie colónica y el resto de la mucosa muestra edema.

moniae (casos), *Aspergillus sp.* (un caso), *Candida sp.* (un caso) y *S. epidermidis* (un caso).

DISCUSIÓN

Se pensaba que la enteropatía neutropénica era poco común en pacientes con enfermedades hematológicas que recibían quimioterapia, sin embargo, su prevalencia en nuestro medio es de 13.8/100 pacientes.⁶

Las manifestaciones en los casos de EN asociada a EA fueron más agresivas. La ascitis fue un marcador de deterioro y fue observado en todos los casos de EA, contrario a lo observado en los casos asociados a EH (100% vs 14.2%, $p < 0.001$). En 67% de los pacientes del grupo A, la necrosis colónica fue panmural y únicamente en 5% la

lesión estaba circunscrita a la mucosa del colon. En forma similar, la necrosis del intestino delgado fue más grave en el grupo con enfermedades autoinmunes.

Las radiografías mostraron adelgazamiento de la pared intestinal y dilatación de la luz en la EN asociada a EH. En 1/3 de los casos del grupo A se observó gas intramural colónico y sin cambios radiográficos en 2/3. Estos hallazgos demuestran la dificultad del diagnóstico radiográfico de esta entidad.

Previo al presente trabajo, el diagnóstico morfológico de EN fue hecho en tres pacientes, uno del grupo A y dos del grupo B. Las causas de que el diagnóstico de EN se realice en sólo 17% de las autopsias en pacientes con riesgo por neutropenia sistémica son diversas. La superposición de los síntomas y choque séptico están involucrados en la mayoría de los errores clínicos, los cambios inespecíficos en las radiografías de abdomen están considerados como la causa de las interpretaciones radiográficas erróneas, y la ausencia de hallazgos morfológicos específicos de los diagnósticos patológicos descriptivos.

En esta serie identificamos la ausencia de infiltrado inflamatorio agudo alrededor de las zonas de necrosis como un marcador útil de EN. Como otros autores,⁷ pensamos que el desarrollo de EN involucra factores locales de la mucosa enteral y sistémicos, principalmente deterioro funcional de los mecanismos de defensa inespecíficos mediados por neutrófilos. En algunos casos el daño a enterocitos mediado por medicamentos citotóxicos o alimentos puede producir necrosis de células epiteliales, inactivación de enzimas lumenales e invasión bacteriana a la submucosa.⁸

En esta serie, la paciente con AR estaba bajo tratamiento crónico con esteroides y metotrexate. De las pacientes con LES, una desarrolló neutropenia después del tratamiento con esteroides, y la otra después del tratamiento con esteroides y metotrexate. Los agentes alquilantes se asociaron a EN en pacientes con neoplasias hematológicas.

En resumen, se identificó curso clínico más agresivo y mayor afección morfológica en los casos de enteropatía neutropénica en pacientes con enfermedades autoinmunes tratadas crónicamente con esteroides, metotrexate y azatioprina que en aquellos casos asociados a enfermedades hematológicas. La dificultad para establecer el diagnóstico de enteropatía neutropénica está relacionada con la ausencia de un marcador específico, así como con la existencia de un grupo de enfermedades no asociadas tradicionalmente con el desarrollo de neutropenia sistémica.

Es importante considerar a los esquemas de tratamiento inmunosupresor y citotóxico en pacientes con enfermedades autoinmunes como posible causa de enteropatía neutropénica.

REFERENCIAS

1. Dosik GM, Luna M, Valdivieso M et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 646-56.
2. Colebunders R, Bultinck J, Servais J, Denis L. A patient with testis seminoma, sarcoidosis, and neutropenic enterocolitis. *Hum Pathol* 1984; 15: 394-6.
3. Gamboa-Domínguez A, Velázquez-Ceceña JI, Reyes-Gutiérrez E. Dos casos de enteropatía neutropénica e hipoplasia medular. Asociación no informada en México. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 303-9.
4. Hopkins DG, Kushner JP. Clostridial species in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in patients with neutropenia. *Am J Hematol* 1983; 14: 289-95.
5. Chakravarty K, Scott DGI, McCann BG. Fatal neutropenic enterocolitis associated with sulphasalazine therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 351-3.
6. Velázquez-Ceceña JL, Gamboa-Domínguez A, Reyes-Gutiérrez E. Prevalencia de colitis neutropénica en estudios *post mortem*. Análisis de 13 años. *Patología* 1994; 32: S4-S5.
7. Ikard RW. Neutropenic typhlitis in adults. *Arch Surg* 1981; 116: 943-5.
8. Lawrence G, Walker PD. Pathogenesis of enteritis necroticans in Papua New Guinea. *Lancet* 1976; 1: 125-6.