

Colitis inducida por alérgeno alimentario. Presentación de 20 casos

A. Armisén Pedrejón, B. Sancho Madrid, E. Almaraz Garzón, G. Prieto Bozano, I. Polanco Allué

Resumen. *Fundamento.* En los últimos años hemos apreciado un menor número de intolerancias a proteínas alimentarias en su presentación clásica y un aumento de las colitis relacionadas con intolerancia a alimentos. *Material y métodos.* Se han revisado las historias clínicas de 20 niños diagnosticados de colitis inducida por alimentos (fundamentalmente leche de vaca), analizando los aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos. *Resultados.* La edad de presentación de los niños fue de 1,5 meses, con predominio de varones, y la sintomatología era diarrea mucosanguinolenta o rectorragia con poca afectación del estado nutricional. Se descartaron causas más frecuentes como fisura perianal o gastroenteritis infecciosa. La lactancia era materna y/o con fórmula de leche de vaca. Algunos niños presentaban anemia, siendo rara la hipoalbuminemia. La colonoscopia mostraba la mucosa eritematosa y friable, con posibles úlceras y/o pérdida del patrón vascular. En el examen histológico se encontraba un marcado infiltrado eosinófilo. Todos respondieron favorablemente a la retirada de las proteínas lácteas, y, tras 6 meses de exclusión, todas las provocaciones realizadas han sido negativas. *Conclusiones.* La intolerancia a proteínas alimentarias es una de las causas más frecuentes de rectorragia en un lactante aparentemente sano. Para el diagnóstico es necesaria la colonoscopia con toma de, al menos, tres muestras de biopsia. El tratamiento consiste en eliminar de la dieta las proteínas causantes. Es generalmente una condición transitoria.

An Esp Pediatr 1996;44:21-24.

Palabras clave: Colitis; Leche de vaca; Niños; Eosinófilos; Rectorragia.

FOOD PROTEIN-INDUCED COLITIS. A REPORT OF 20 CASES

Abstract: In the last years, we have appreciated a descending number of classic enteral food-protein intolerance and cases of colitis related to food proteins are increasing. In this study, 20 cases of food protein colitis (mainly related to cow's milk) are reviewed and clinical, endoscopic and histological aspects are analyzed. We found that the age at the time of the first consultation was approximately 1.5 months, with males predominating. The main symptom was bloody diarrhoea. Other causes such as perianal fissure or infectious gastroenteritis were excluded. The infants were fed breast milk and/or cow's milk formula. Some patients had low hemoglobin, but low serum albumin was infrequent. The colonoscopy showed erythema and, in some cases, loss of vascular pattern, ulcerations or bleeding. The main histological finding was an increased number of eosinophils. There was a favorable

response to the dietary change. After 6 months, all of the provocations done were negative. We conclude that food-protein intolerance is one of the most probable causes of bloody stools in a young infant. Colonoscopy and a histopathological study of at least three biopsy pieces are necessary for the diagnosis. The treatment is the exclusion of the offending protein from the diet.

Key words: Colitis. Cow's milk. Infants. Eosinophils. Rectal bleeding.

Introducción

La proctocolitis inducida por proteínas alimentarias es una de las causas más frecuentes de diarrea mucosanguinolenta o rectorragia en lactantes, principalmente en el primer semestre de vida.

Las reacciones adversas a las proteínas de leche de vaca ya fueron descritas en la antigüedad, y hoy su prevalencia en la infancia se estima en torno al 1-3%. Su frecuencia de presentación en niños con lactancia materna se ha estimado en un 0,5%⁽¹⁾, aunque quizá sea una cifra sobrevalorada.

Hoy en día se diferencian aquellas reacciones mediadas por mecanismo inmunológico –alergias–, siendo las de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE las más fácilmente demostrables en la clínica, de aquellas en las que el mecanismo no es conocido o demostrable –intolerancias–⁽²⁾.

La sensibilización es producida por proteínas de la dieta, a esta edad fundamentalmente de la leche de vaca, ingeridas directamente o a través de la leche materna^(3,4). Sherman⁽⁵⁾ sugirió que la sensibilización podría ocurrir incluso por vía trasplacentaria.

Los síndromes clínicos relacionados con las proteínas alimentarias comprenden reacciones inmediatas, mediadas por IgE en la mayor parte de los casos: anafilaxia, urticaria, angioedema, vómitos, etc., enteropatías que cursan con malabsorción; enteropatía pierdepoteínas y proctocolitis.

La colitis por proteínas de la dieta fue individualizada como entidad clínica por Rubin⁽⁶⁾, y Gryboski en 1966⁽⁷⁾ relacionó su curación con la eliminación de la leche de vaca de la dieta. Posteriormente se ha descrito relacionada con leche de soja^(8,9) y otras proteínas alimentarias⁽³⁾.

El diagnóstico diferencial se establece con la colitis infecciosa, la colitis ulcerosa leve, la colitis de la enfermedad de Hirschprung y, en el recién nacido, con la enfermedad hemorrágica por déficit de vitamina K.

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas.
Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

Correspondencia: Ana Armisén Pedrejón.

C/ Guardia Civil, 21, Portal 2, Pta. 23, 46020 Valencia.

Recibido: Agosto 1994

Aceptado: Diciembre 1994

En los últimos años hemos apreciado en nuestro servicio un aumento en la incidencia de colitis por leche de vaca, especialmente en niños alimentados con lactancia materna, lo que nos ha motivado a revisar nuestra serie.

Material y métodos

Grupo estudiado

Se estudiaron retrospectivamente veinte pacientes diagnosticados de colitis alérgica en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Infantil «La Paz» entre los años 1987-1993. Los criterios diagnósticos utilizados fueron: clínica de rectorragia en un lactante, hallazgos compatibles en el estudio histológico y resolución de los síntomas al excluir las proteínas de leche de vaca.

Factores estudiados

En todos los niños se analizaron: la edad de presentación (en meses), el sexo, la historia familiar de alergia, síntomas y signos (diarrea, rectorragia, vómitos, estado de nutrición), tipo de alimentación (lactancia materna, artificial o mixta) y otras manifestaciones alérgicas concomitantes. Entre los datos analíticos se estudiaron la presencia de anemia ($Hb < 10,5$ g/dl) y de eosinofilia periférica (eosinófilos totales $> 500/mm^3$). El estudio microbiológico consistió en: examen en fresco para buscar huevos y quistes de parásitos, tinción específica para *Cryptosporidium*, búsqueda de *Salmonella* y *Shigella* (agar McConkey y agar S-S, *Yersinia* (agar-CIN), *Aeromonas* (agar sangre con ampicilina) y *Campylobacter* (agar sangre Skirrow, agar Preston sin sangre y filtrado sobre agar sangre FBP), así como látex comerciales para antígenos de rotavirus y adenovirus. En algunas muestras se investigó toxina de *C. difficile*. El estudio inmunoalérgico (IgE total y RAST) sólo se realizó en seis pacientes.

A todos los niños se les realizó de forma previa a la exclusión de las proteínas de leche de vaca una colonoscopia con un fibroendoscopio Olympus XP10 tras consentimiento informado de los padres. No se administró enema ni preparación intestinal alguna. Los hallazgos endoscópicos valorados fueron: eritema, pérdida de patrón vascular, aspecto granular de la mucosa y erosiones o úlceras. Durante la exploración se tomaron al menos tres muestras de biopsia con pinza, salvo en un paciente en el que no fue posible por trastornos de coagulación. Los hallazgos histológicos valorados fueron la presencia de infiltrado eosinófilo y las erosiones.

Asimismo analizamos la duración de la exclusión de proteínas vacunas y la respuesta a su reintroducción.

El análisis estadístico de la muestra que realizamos fue predominantemente descriptivo y para comparaciones entre variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 .

Resultados

Características clínicas

Dentro del grupo de 20 pacientes estudiados con proctocolitis alérgica se objetivó un predominio del sexo masculino: 12

varones y 8 mujeres. En nuestra serie tres lactantes habían sido alimentados de forma previa con leche materna, tres con fórmula artificial y los 14 restantes con una combinación de ambas. Los antecedentes de alergia en familiares de primer y segundo grado fueron positivos en tres casos. La edad media al inicio de la clínica fue de 1,74 meses (edad decimal: 0,14, rango de 0,004 a 0,58). En niños alimentados con leche materna la edad media fue de 1,98 meses (edad decimal: 0,16, rango de 0,004 a 0,41); con lactancia mixta de 1,84 meses (edad decimal: 0,15, rango de 0,02 a 0,58) y con lactancia artificial (fórmula con proteínas de leche de vaca) de 1,03 meses (edad decimal: 0,085, rango de 0,04 a 0,13).

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron predominantemente rectorragia (todos los pacientes, en uno de ellos de volumen importante, con afectación hemodinámica) y diarrea (16 de 20 casos). Tan sólo 4 niños debutaron con vómitos (20%). Respecto al estado nutricional, 5 niños presentaban en la primera consulta un peso inferior al percentil 10 (25%). Otros tres pacientes presentaron manifestaciones alérgicas concomitantes al inicio del cuadro, principalmente eccema.

Entre los datos analíticos cabe destacar el hallazgo de anemia, valorada como hemoglobina sérica $< 10,5$ g/dl, en 7 niños, con un valor extremo inferior de 7,5 g/dl. El rango de eosinófilos en sangre fue de 34 a 4.956/ mm^3 con una media de 1.094. La eosinofilia periférica fue considerada significativa cuando el recuento de eosinófilos era $> 500/mm^3$, dato que resultó positivo en 16 de los 20 niños. La albúmina sérica fue estudiada en 16 niños, siendo normal en 14 y baja ($< 3,5$ mg/dl) en dos.

El estudio inmunoalérgico con recuento de IgE total y RAST se realizó en 6 niños resultando en todos ellos negativo.

Los coprocultivos, realizados en todos los casos, fueron negativos salvo en una muestra, en la que se detectó antígeno de rotavirus.

Hallazgos endoscópicos e histológicos

En todos los pacientes se excluyeron otras causas de sangrado rectal como fisuras, hemorroides o pólipos.

Los hallazgos en la colonoscopia fueron: eritema en los 20 niños, aspecto granular de la mucosa en 4, pérdida del patrón vascular en 12 y erosiones superficiales en 12.

En las muestras de biopsia analizadas encontramos como datos más significativos infiltrado eosinófilo marcado, de distribución variable, en los 19 niños y erosiones histológicas en 5 de los 19.

Evolución

Se excluyeron las proteínas de leche de vaca de la dieta de los 20 niños durante una media de 6,8 meses (rango de 2 a 11 meses), sustituyéndolas por un hidrolizado de caseína. La sintomatología remitió durante la primera semana de exclusión.

En la fecha de realización de esta revisión se había reintroducido la fórmula con proteínas de leche de vaca en 16 de los 20 niños con buena tolerancia en todos ellos.

Discusión

La proctocolitis relacionada con proteínas de la dieta es una de las formas clínicas de intolerancia a alimentos. En los últimos años se han caracterizado los datos histológicos propios de esta entidad y se han establecido nuevos criterios para su definición y manejo diagnóstico y terapéutico.

Entre los años 1987-1993 se encontraron 20 niños diagnosticados de proctocolitis por proteínas de la dieta que se han incluido en la presente revisión. De ellos 15 se han presentado en los últimos 2 años. Este hallazgo coincide con el descrito por otros autores que ya refieren un aumento del porcentaje de niños con intolerancia a la leche de vaca que comienza con rectorragia^(10,11).

La edad media de presentación de los pacientes fue de 1,7 meses, que coincide con lo referido en la literatura⁽¹²⁾; se trata, en cualquier caso, de una patología típica del primer semestre de vida. En anteriores estudios se había descrito predominio del sexo masculino^(12,13), que se ha confirmado en nuestra serie (60%).

Se han señalado como factores de riesgo la prematuridad^(14,15), circunstancia que no se daba en ninguno de nuestros niños, y los antecedentes de atopia en familiares de primer grado^(13,16-18) con gran variabilidad entre las distintas series –92%⁽¹³⁾ al 16%⁽¹⁹⁾–. En nuestros pacientes la frecuencia fue del 15%.

Los niños estaban alimentados con lactancia materna y/o fórmula de leche de vaca. También se ha descrito en niños alimentados con fórmula de soja⁽¹⁹⁾ y, recientemente, en niños alimentados con hidrolizado de caseína^(19,20).

En la patogenia de este cuadro se ha hecho referencia clásicamente a un mecanismo inmunológico. La presentación en forma de colitis como manifestación de sensibilidad a proteínas en este grupo de edad puede reflejar la proteólisis incompleta, el aumento de permeabilidad colónica y la inmadurez inmunológica del lactante. Algunas series encuentran una elevación de la IgE total muy frecuente⁽¹⁷⁾. En nuestra serie no hemos confirmado este dato, ya que los 6 niños en los que se realizó estudio inmunológico mostraron IgE normal y RAST negativo, coincidiendo con otros autores⁽¹⁸⁾. En este último trabajo realizaron, además, pruebas cutáneas que resultaron igualmente negativas. Nuestros hallazgos, por tanto, no apoyan un mecanismo inmunológico mediado por IgE (hipersensibilidad tipo I), el cual ha sido demostrado, sin embargo, en algunos casos de forma excepcional⁽²¹⁾. Estudios previos han implicado en la etiopatogenia un mecanismo inmunológico mediado por inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III)^(3,8) o de tipo celular (hipersensibilidad tipo IV)⁽²²⁾.

La presentación clínica de los niños con rectorragia, y en la mayoría de los casos diarrea, coincide con la referida en la literatura. En uno de los pacientes se presentó como rectorragia masiva. Otras formas de presentación menos habituales son los vómitos, cólicos e incluso invaginación intestinal⁽¹⁶⁾ y enterocolitis necrotizante^(14,15). La aparición de otras manifestaciones alérgicas concomitantes, principalmente eccema, se ha señalado en porcentajes variables –entre un 46%⁽¹⁶⁾ y un 75%⁽¹⁷⁾–, siendo en esta serie de una frecuencia notablemente inferior (15%). Los autores que encontraron alta incidencia de manifestaciones alérgicas refieren, asimismo, el mayor porcentaje de elevación de IgE⁽¹⁷⁾.

Entre los hallazgos analíticos destacan la anemia, que presentaron un 35% de los niños y la eosinofilia periférica en un 80%, datos que ya habían sido referidos^(12,17,18). En un trabajo muy reciente se señala la importancia como marcador sugestivo de colitis de la hipoalbuminemia⁽¹⁹⁾, que los autores encuentran en un 80% de sus pacientes. Hemos revisado la albúmina sérica en 16 de nuestros niños y tan sólo dos casos tenían una cifra menor de 3,5 mg/dl: un niño con sangrado grave que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos, y otro que tuvo posteriormente una evolución tórpida. La cuantificación de leucocitos en heces fue inicialmente considerada de gran valor pero en trabajos recientes se le ha restado importancia dada la escasa participación de los neutrófilos en el infiltrado⁽¹²⁾.

Las características de la mucosa que observamos en las colonoscopias coincidieron en gran parte con las señaladas en otros trabajos: eritema y friabilidad en todos los casos^(8,13,17,22,23), en la mayoría con afectación discontinua⁽¹⁴⁾; pérdida del patrón vascular en alta proporción respecto a otras series (60%)⁽⁸⁾; granularidad en algunos casos (20%) y úlceras o erosiones con mucha frecuencia (60%)^(3,11,12,23).

La histología de las muestras de biopsia mostraron infiltración eosinófila en todos los casos. En nuestros pacientes no se había realizado un análisis exhaustivo de recuento numérico de eosinófilos y localización del infiltrado por tratarse de un diseño retrospectivo. En los últimos años se han publicado estudios que analizan este aspecto –Winter y cols., 1990⁽²⁴⁾; Odze y cols., 1993⁽¹²⁾– estableciendo un umbral discriminativo del infiltrado en cifras superiores a 60 eosinófilos por 10 campos de gran aumento en lámina propia y su presencia en *muscularis mucosae* y abscesos crípticos⁽²⁴⁾. Asimismo, se ha destacado su localización en estrecha asociación con nódulos linfoides⁽¹²⁾. No obstante, es preciso recordar que el hallazgo de eosinófilos no es patognomónico de esta entidad pudiendo aparecer también en situaciones de parasitosis, radiación, vasculitis o enfermedad inflamatoria intestinal. La frecuencia con la que se encontraron erosiones en la anatomía patológica fue de un 26%, contrastando con el 60% de las apreciadas en la endoscopia, reflejando probablemente este dato la condición de focalidad en la afectación. Odze ya señala la necesidad de tomar al menos tres muestras de biopsia en cada paciente dado el carácter parcheado de la lesión, factor que ya intuimos, habiéndose tomado en todos nuestros niños varias biopsias.

Como dato histoquímico se encontró en un estudio una disminución significativa de fosfatasa alcalina en la mucosa del colon⁽²⁴⁾. En otro trabajo⁽⁸⁾ se ha intentado relacionar la infiltración eosinófila con un incremento en la proteína básica mayor (PBM) en la mucosa rectal. Esta proteína es el principal constituyente de los gránulos eosinófilos y es un marcador de su degranulación. Sin embargo, no se pudo encontrar una correlación positiva, no resultando válido como marcador.

Hace algunos años se consideraba fundamental para el diagnóstico realizar una provocación, por lo que la mayoría de los autores referían provocaciones precoces positivas⁽¹¹⁾. También se describieron recaídas con proteínas de soja secundarias al

cambio de alimentación y de forma anecdótica una recaída con carne vacuna⁽¹⁷⁾. Actualmente la provocación se considera innecesaria para el diagnóstico⁽¹⁸⁾. En nuestros pacientes, el sangrado cesó rápidamente tras el cambio a hidrolizado de caseína en todos los niños, salvo uno que tuvo una evolución algo más tórpida, y tras 6 meses de exclusión no se obtuvo recidiva de los síntomas con la reintroducción de proteínas, lo cual coincide con los resultados aportados en trabajos más recientes⁽¹¹⁾.

Algunos autores sugieren una relación de la colitis inducida por proteínas con el posterior desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente colitis ulcerosa. Gryboski encuentra este antecedente en un 13% de niños con colitis ulcerosa menores de 10 años, apareciendo la enfermedad en estos niños de forma más precoz. Sigue siendo en cualquier caso un tema controvertido^(26,27).

Hemos querido aportar los resultados de la revisión de esta serie y actualizar los conocimientos de la etiología, diagnóstico y manejo de la colitis inducida por proteínas alimentarias, al percibir que es una forma de presentación cada vez más común de intolerancia alimentaria en niños de nuestro medio.

Bibliografía

- 1 Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:663-670.
- 2 Ferguson A. Definition and diagnosis of food intolerance and food allergy: consensus and controversy. *J Pediatr* 1992;**121**:S7-S11.
- 3 Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr* 1982;**101**:906-910.
- 4 Shannon WR. Demonstration of food proteins in human breast milk by anaphylactic experiments on guinea pigs. *Am J Dis Child* 1921;**22**:223.
- 5 Sherman MP, Cox KL. Neonatal eosinophilic colitis. *J Pediatr* 1982;**100**:587-589.
- 6 Rubin MI. Allergic intestinal bleeding in the newborn: a clinical syndrome. *Am J Med Sci* 1940;**200**:385-392.
- 7 Gryboski JD, Burkie F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant. *Pediatrics* 1966;**38**:299.
- 8 Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1977;**91**:404-407.
- 9 Thomas DW, Talley NJ, Mahnovsky V y cols. Rectal mucosa major basic protein in infants with dietary-protein-induced colitis. *Ann Allerg* 1993;**71**:66-69.
- 10 Verkasalo M, Kuitunen P, Savilahti E. Changing pattern of cow's milk intolerance. *Acta Paediatr Scand* 1981;**70**:289-295.
- 11 Berezin S, Schwarz SM, Glassman M y cols. Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *AJDC* 1989;**143**:361-362.
- 12 Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;**24**:668-674.
- 13 Hill SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child* 1990;**65**:132-133.
- 14 Harrison CJ, Puntis JWL, Durbin GM, Gornall P, Booth IW. Atypical allergic colitis in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;**80**:1113-1116.
- 15 Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;**88**:840-844.
- 16 Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967;**40**:354-362.
- 17 Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 1984;**59**:326-329.
- 18 Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:75-86.
- 19 Machida HM, Catto Smith AG, Grant Call D, Trevenen C, Brent Scott R. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;**19**:22-26.
- 20 Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**92**:909-910.
- 21 Wilson NW, Self TW, Hamburguer NR. Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast-fed neonate. *Clin Pediatr Phila* 1990;**29**:77-80.
- 22 McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res* 1984;**18**:751-755.
- 23 Chong SKF, Blackshaw AJ, Morson BC, Williams CB, Walker-Smith JA. Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;**5**:352-358.
- 24 Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants; diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol* 1990;**3**:5-10.
- 25 Iyngkaran N, Yadav M, Boey CG. Rectal mucosa in cow's milk allergy. *Arch Dis Child* 1989;**64**:1256-1260.
- 26 Gryboski JD. Ulcerative Colitis in Children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;**17**:24-31.
- 27 Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990;**85**:838-840.