

Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso

Gustavo Javier Tagliaferro¹  · María Soledad Arcucci¹  · Verónica Beatriz Busoni¹  · Marina Orsi¹ 

¹ Médico gastroenterólogo pediatra.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):202-207

Recibido: 11/10/2023 / Aceptado: 16/04/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.356>

Resumen

La colitis microscópica es una enfermedad intestinal caracterizada por desarrollar diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta, con endoscopia de aspecto normal. Las entidades que representan a este grupo son la colitis colágena y la colitis linfocítica, cuyos rasgos histológicos son característicos. Aunque la colitis microscópica se considera una enfermedad con baja prevalencia, los estudios presentados en los últimos años evidencian un incremento leve de esta patología. Muchas veces es inducida por medicamentos y se sugiere un origen autoinmune como desencadenante de la inflamación. Describimos el caso de un paciente pediátrico que desarrolló un cuadro de colitis linfocítica durante el tratamiento con ácido valproico, que remitió tras la retirada del fármaco.

Palabras claves. Colitis microscópica, colitis linfocítica, diarrea crónica, linfocitos intraepiteliales.

Valproic Acid-Induced Lymphocytic Colitis in a Pediatric Patient: A Case report

Summary

Microscopic colitis is an intestinal disease characterized by the development of chronic, watery, non-bloody diarrhea with normal appearing endoscopy. The entities that represent this group are collagenous colitis and lymphocytic colitis, which have characteristic histological features. Although microscopic colitis is considered a disease of low prevalence, studies presented in recent years show a slight increase in this pathology. It is often drug-induced and an autoimmune origin has been suggested as a trigger of inflammation. We describe the case of a pediatric patient who developed lymphocytic colitis during treatment with valproic acid, which resolved after withdrawal of the drug.

Keywords. Microscopic colitis, lymphocytic colitis, chronic diarrhea, intraepithelial lymphocytes.

Abreviaturas

CM: Colitis microscópica.

CC: Colitis colágena.

CL: Colitis linfocítica.

LIEs: Linfocitos intraepiteliales.

SII: Síndrome de intestino irritable.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Correspondencia: Gustavo Javier Tagliaferro

Correo electrónico: gustavo.tagliaferro@hospitalitaliano.org.ar

FODMAPs: Siglas en inglés de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Introducción

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal reconocida como una de las causas de diarrea crónica. Generalmente se presenta en adultos de edad avanzada, afectando la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Los reportes en pediatría son poco frecuentes. El primer caso fue descrito en 1976 por Lindström, cuando observó cambios inflamatorios microscópicos al estudiar el colon. En 1980 se introdujo el término CM y desde entonces su incidencia ha ido en aumento.^{1,2} Se caracteriza por presentar diarrea crónica acuosa, con colonoscopia de aspecto normal y hallazgos microscópicos específicos. Los casos clínicos reportados en adultos describen diarrea que se acompaña de dolor abdominal y pérdida de peso, llegando a presentar en algunas oportunidades deshidratación con alteraciones hidroelectrolíticas.

El término CM incluye dos presentaciones de inflamación del tracto gastrointestinal con rasgos histopatológicos característicos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL). Estas entidades presentan una lesión epitelial superficial, inflamación mononuclear distribuida homogéneamente en la lámina propia con ausencia o escasa distorsión de la arquitectura de las criptas. La CL se define por un incremento mayor de 20 linfocitos intraepiteliales (LIEs) por cada 100 células epiteliales superficiales, con poca o ninguna distorsión arquitectónica de las criptas. La CC se caracteriza por presentar una banda de colágeno irregular mayor a 10 μ m por debajo del epitelio superficial. Algunos autores proponen una tercera forma de presentación, la colitis microscópica incompleta, caracterizada por alteraciones histológicas menos evidentes que no cumplen todos los criterios diagnósticos.³ La incidencia global reportada en adultos varía entre 1 y 25 por 100.000 habitantes/año para la CM, correspondiendo 4,8 por 100.000 habitantes/año a la CL.

Aunque la patogenia no se conoce por completo, se ha postulado que tiene un componente inmunológico. La mucosa colónica se activaría frente a diferentes antígenos reconocidos en la luz intestinal. Por otro lado, se cree que estos pacientes presentan una microbiota particular que afectaría la función de barrera epitelial y la inmunogenicidad de ésta. Como factores de riesgo asociados se encuentran el tabaquismo, el uso de fármacos y la presencia de otras enfermedades autoinmunes.

A continuación, presentamos el cuadro clínico de un paciente pediátrico en seguimiento por nuestro servicio, con diagnóstico de CL.

Caso clínico

Un paciente de 15 años se presentó en los consultorios externos de gastroenterología pediátrica refiriendo dolor abdominal y diarrea de tres meses de evolución. Presentaba cinco a siete deposiciones diarreicas al día, acuosas, sin sangre, que se acompañaban de urgencia defecatoria, descenso de peso y dificultad para conciliar el sueño. Estos episodios no se relacionaban con la ingesta de algún alimento en particular ni se acompañaban de pujo o tenesmo.

Como antecedentes personales se destacaban síndrome de Down, autismo y epilepsia refractaria; en seguimiento multidisciplinario por los servicios de pediatría, neurología y psiquiatría. La familia refirió que el tratamiento del paciente incluía rufinamida, sultiamina, risperidona, aripiprazol, clonazepam y ácido valproico. Este último fármaco había sido incorporado en los últimos cuatro meses.

Fue evaluado por distintos especialistas que llegaron al diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII). Realizaron cambios en la dieta, tratamiento con antibióticos y antiespasmódicos, sin presentar mejoría clínica.

Al examen físico, el paciente presentó abdomen blando y depresible, levemente distendido, no doloroso a la palpación. Pesaba 35 kg (percentilo 3-10, Score Z -2,54) y su talla era de 149 cm (percentilo 75-90, Score Z -0,61). Había descendido tres kilos en los últimos dos meses.

Se solicitaron exámenes complementarios. Los estudios de sangre y materia fecal se encontraron dentro de los parámetros normales. Los resultados se adjuntan en la Tabla 1.

Tabla 1. Exámenes complementarios

Glóbulos blancos 5.240/mm ³	IgA sérica 203 mg/dL
Hematocrito 38,1%	Anti-transglutaminasa IgA negativo
Plaquetas 261.000/mm ³	Anti-endomisio IgA negativo
Albumina 3.7 g/dL	Cuerpos reductores en materia fecal negativos
Glucosa 86 mg/dL	Esteatocrito negativo
Eritrosedimentación 2 mm	Calprotectina fecal < 50
Proteína C reactiva 4 mg/L	Climatológicas seriado negativo
Sodio 140 mmol/L	Orina completa normal
Potasio 4.5 mmol/L	
Cloro 107 mmol/L	
Urea 54 mg/dL	
Creatinina 0.91 mg/dL	
Bilirrubina total 0,36 mg/dL	
GOT 28 U/L, GPT 17 U/L	
TP 82%	

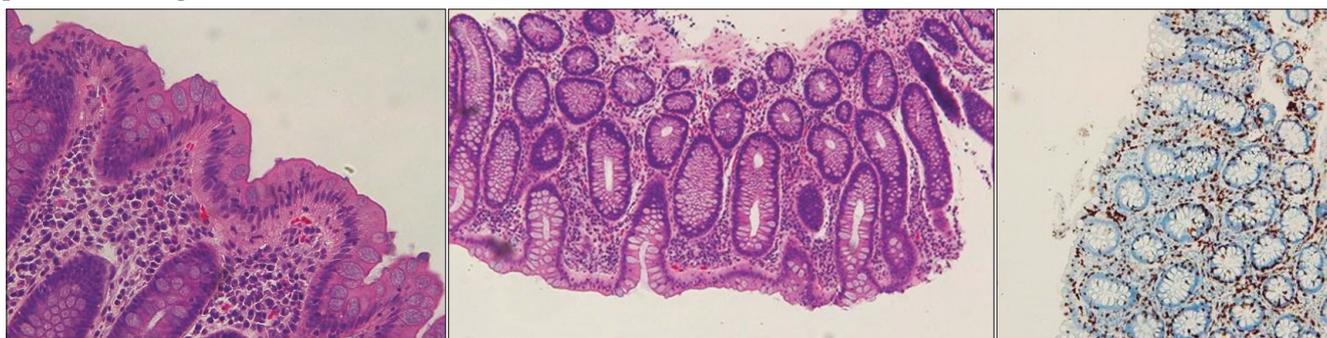
Al persistir la sintomatología y constatarse una pérdida total de peso de 5 kg en los últimos tres meses se programaron endoscopías digestivas alta y baja. Los estudios se realizaron en forma completa, observando que la mucosa tenía aspecto normal. Se tomaron muestras de biopsias, en forma escalonada, de todos los segmentos evaluados (Figura 1). En la anatomía patológica se informó que la mucosa antral y oxíntica no presentaban lesiones histoló-

gicas, con *Helicobacter pylori* negativo, duodeno e íleon con desarrollo de vellosidades y ausencia de actividad inflamatoria. A nivel del intestino grueso se informó que la histoarquitectura de la mucosa de colon transverso, descendente y recto-sigma estaba preservada, con linfoplasmocitosis leve en la lámina propia e incremento de LIEs mayor a 20% en el epitelio de superficie, confirmado por inmunohistoquímica para CD3 (Figura 2).

Figura 1. Endoscopia digestiva. Duodeno con mucosa de aspecto normal, pliegues conservados (imagen izquierda). Colon descendente y sigmoideo: mucosa normal, patrón vascular conservado (imagen centro y derecha)



Figura 2. Incremento mayor a 20% de LIEs por hematoxilina y eosina (imagen izquierda y centro). Inmunohistoquímica para CD3 (imagen derecha)



Con el diagnóstico de CL se comenzó tratamiento con budesonide oral, 9 mg/día, observando una franca mejoría de la sintomatología. Se constató una disminución en el número de las deposiciones, acompañada de un cambio de su consistencia a Bristol 4-5. El paciente mejoró el descanso nocturno y aumentó de peso, recuperando 3 kg en cuarenta días.

Posteriormente se realizó un descenso escalonado de corticoides, de 9, 6 y 3 miligramos cada sesenta días, momento en el cual recurrió la sintomatología.

Dada la asociación de la aparición del cuadro clínico un mes luego de la incorporación de ácido valproico, se sospechó la etiología farmacológica. Se suspendió el fármaco y se rotó a cannabidiol, reiniciando el budesonide durante un mes más.

La evolución fue favorable y sostenida, por lo cual se planificó una nueva endoscopia de control a los dos meses de haber finalizado el tratamiento con corticoides. Los hallazgos macroscópicos y microscópicos fueron normales.

En el transcurso de las semanas mejoró el aspecto conductual, por lo que el servicio de psiquiatría suspendió el aripiprazol. Actualmente presenta 1 o 2 deposiciones al día Bristol 3-4, sin distensión abdominal, peso 42 kg (percentilo 10). Luego de más de un año de evolución, con budesonide suspendido, no ha presentado recaídas de su cuadro clínico.

En base a los antecedentes, la clínica, los hallazgos de los exámenes complementarios y la respuesta a la suspensión del medicamento, el diagnóstico de nuestro paciente fue el de una CL de causa farmacológica.

Discusión

La diarrea crónica es una causa frecuente de consulta en pediatría en la Argentina, con distinto impacto clínico según su etiología. La CL es una patología poco frecuente con una baja incidencia en adultos (0.6 a 16.0 casos cada 100.000 personas/año),^{4,5} que solo se limita a reportes de casos en pediatría. Los pacientes con CL presentan diarrea de tipo secretora, con impacto principal en la calidad de vida.

Según Bodil Ohlsson, alrededor del 50% de los pacientes con diagnóstico de CM cumplen los criterios del SII, lo cual ocasiona que sean interpretados frecuentemente como cuadros funcionales.¹ Otros diagnósticos diferenciales incluyen enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, giardiasis, hipertiroidismo, colitis infecciosa y abuso de laxantes.⁶ En nuestro caso clínico, los exámenes de heces no mostraron microorganismos patógenos y los estudios de sangre describieron un medio interno normal, con anticuerpos negativos para enfermedad celíaca. Por otro lado, no hubo sospecha de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; los reactantes de fase aguda y la calprotectina en materia fecal se encontraban en valores normales. La persistencia de diarrea fue lo que nos condujo a la realización de endoscopías digestivas. Tras varios meses de sintomatología observamos un deterioro en la calidad de vida del paciente caracterizado por dolor abdominal intenso, dificultad para conciliar el sueño y franco descenso de peso. El paciente no presentó trastornos hidroelectrolíticos, que muchas veces acompañan a estos cuadros clínicos como producto de las pérdidas continuas. Kuhn y col. han descrito el caso de un paciente de 8 años que, luego de presentar hipocalemia secundaria a diarrea secretora crónica, padece una arritmia cardíaca.⁷

Si bien la causa no es del todo conocida, se ha sugerido un origen autoinmune que puede ser inducido por medicamentos, entre ellos los anticonvulsivantes. Se estima que la inflamación del colon es secundaria a la activación del sistema inmune de la mucosa por uno o varios componentes del fármaco. Esta asociación ha sido demostrada en algunos casos al encontrar alteraciones microscópicas en la mucosa colónica y su normalización tras la retirada del fármaco responsable.⁸ En nuestro caso, la persistencia de la sintomatología durante el descenso de la terapia con corticoides motivó la suspensión del anticonvulsivante, constatando no solo una resolución sintomática, sino también histológica. Son varios los fármacos asociados a este tipo de colitis; como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los anticonvulsivos.

vantes.⁹ De este último grupo la carbamazepina es la más citada en la bibliografía, pero no encontramos reportes vinculados al uso de ácido valproico.^{10,11}

Las biopsias rectales por sí solas parecieran ser insuficientes para hacer el diagnóstico de CM, ya que el compromiso puede ser parcheado. Yantiss y col. recomiendan realizar una colonoscopia completa y tomar dos o más muestras de cada segmento evaluado.¹²

Es importante subrayar que nuestro paciente padecía síndrome de Down, trastorno genético al que se le atribuyen defectos intrínsecos en el sistema inmune, haciéndolo más propenso a infecciones y diferentes patologías autoinmunes. Sospechamos que la existencia concomitante de este síndrome y la ingesta de varios fármacos pudo haber tenido un efecto sinérgico y nocivo sobre la mucosa colónica, desencadenando la CM.¹ La hipótesis de que esta patología obedezca a una enfermedad autoinmune se respalda en la fuerte asociación con otras que presentan una base similar, como la artritis reumatoidea, enfermedades vasculares del colágeno y trastornos de la tiroides.¹³ Asimismo, un estudio retrospectivo de cincuenta pacientes pediátricos también respalda la asociación de la CM con la desregulación del sistema inmune, observándola con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad celíaca.¹⁴

El uso de diferentes antidiarreicos como loperamida o bismuto pueden ser útiles para el manejo sintomático. Sin embargo, el abordaje inicial radica en identificar y eliminar el factor causal cuando sea posible. Si bien están descritos otros tratamientos, como el uso de mesalazina, probióticos o diferentes corticoides, el budesonide oral es el fármaco con mayor efectividad reconocida.¹⁵ Nuestro paciente recibió una dieta baja en FODMAPs y posteriormente tratamiento con metronidazol y trimebutina sin presentar respuesta, observando una franca mejoría con la introducción del corticoide. En su estudio aleatorio, doble ciego, Miehle y col. demostraron una alta efectividad en la inducción y mantenimiento de la remisión con budesonide oral, presentando una tasa de recurrencia del 26% al suspenderlo.¹⁶ En relación con esto, el comportamiento observado en nuestro paciente fue similar. Al momento del descenso escalonado del fármaco los síntomas recurrieron, por lo que se replanteó la estrategia terapéutica. La asociación temporal entre el inicio de los síntomas y el agregado del nuevo anticonvulsivante fue lo que nos llevó a suspender el fármaco.

Es un desafío comprender si el aumento de este grupo de patologías no es más que la expresión de la gran cantidad de fármacos que hoy se prescriben para el abordaje de diferentes afecciones, independientemente de la

autoinmunidad. Estudios recientes en pacientes adultos, describen el tratamiento exitoso con inmunomoduladores, como productos biológicos, en aquellos casos severos refractarios al budesonide.¹⁷

Conclusión

Con este caso clínico queremos llamar la atención sobre una enfermedad poco frecuente en pediatría. Hasta el momento, este es el primer caso pediátrico documentado de CL de causa farmacológica por ácido valpróico.

Dada la falta de alteraciones en los estudios de laboratorio y endoscópicos, subrayamos la importancia de realizar biopsias escalonadas, ya que la apariencia normal de la mucosa puede ocasionar interpretaciones erróneas, perdiendo la oportunidad de un diagnóstico adecuado. La CM se debe sospechar en aquellos pacientes que manifiesten diarrea crónica que comprometa la calidad de vida y no mejore a pesar del tratamiento instaurado, más aún si recientemente comenzaron con alguna terapia farmacológica vía oral.

Dada la estrecha relación temporal entre el inicio de ácido valproico y el desarrollo de colitis, y la mejora clínica e histológica luego de la interrupción del fármaco, concluimos que el desarrollo de CL fue inducido por el ácido valproico. Se necesitan informes pediátricos adicionales que nos permitan comprender mejor el comportamiento de esta patología, que sin duda representa un desafío para la práctica médica.

Agradecimiento. Doctora De la Iglesia Paola por la descripción de la imagen anatomopatológica.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2024 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Tagliaferro G J, Arcucci M S, Busoni V B y col. Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(2):202-207. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.356>

Referencias

- Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8:37-47.
- Ortiz RGP, Ortíz JEP. Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2019. pp.399-403. DOI:10.22516/25007440.377
- Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8459-8471.
- Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:305-314.
- Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A-M, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021. DOI: 10.1177/2050640620951905
- Singh P, Das P, Jain AK, Mathan M, Mathur M, Bhat AS, et al. microscopic colitis in children with chronic diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:240-244.
- Kuhn BR, Mezoff AG. Pediatric lymphocytic colitis presenting with intractable diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:579-581.
- Lucendo AJ. Drug Exposure and the Risk of Microscopic Colitis: A Critical Update. *Drugs in R&D*. 2017. pp. 79-89. DOI:10.1007/s40268-016-0171-7
- Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP, et al. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut*. 1994;35: 426-428.
- Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features, and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:557-561.
- Álvarez-Pérez P, Rubio-Nazábal E, Marey-López J, López-Facal S, del Corral PR. Colitis linfocitaria inducida por carbamacepina. *Anales de Medicina Interna*. 2004. DOI:10.4321/s0212-71992004001100019

12. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009;104:774-783.
13. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehle S, *et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015;66:613-626.
14. González IA, Conrad M, Weinbrom S, Patel T, Kelsen JR, Russo P. Clinicopathologic Characterization of Lymphocytic Colitis in the Pediatric Population. *Pediatr Dev Pathol*. 2023; [10935266231215117](#)
15. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:881-890.
16. Miehle S, Aust D, Mihaly E, Armerding P, Böhm G, Bonderup O, *et al.* Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155:1795-1804.e3.
17. Enwerem NY, Yen EF. The colitis may be microscopic, but the diarrhea is not: update on the treatment of microscopic colitis and immune checkpoint inhibitor colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40 50-59.