

ORIGINALES

## ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN EL NIÑO CON CÁNCER: NUESTRA CASUÍSTICA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

M. Murray Hurtado<sup>1</sup>, R. López Almaraz<sup>2</sup>, J. Rodríguez Luis, C. Villafruela Álvarez<sup>1</sup>, A. Bonilla Arjona<sup>3</sup>, M T. Rodrigo Bello<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, <sup>2</sup>Unidad de Oncohematología Pediátrica, <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

### RESUMEN

**Introducción:** La enterocolitis neutropénica o tiflitis es una alteración de la región ileo-cecal con ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral y diferentes grados de afectación de la pared intestinal, típica de pacientes con tumores hematológicos afectos de neutropenia grave o prolongada secundaria a la quimioterapia.

**Objetivos:** Revisar los casos de enterocolitis neutropénica diagnosticados en niños con cáncer del Hospital Universitario de Canarias (HUC) durante los últimos 6 años y medio, y realizar una revisión actualizada de la literatura sobre el tema.

**Pacientes y métodos:** Revisión retrospectiva de historias clínicas de los niños que padecieron tiflitis. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de quimioterapia, y al diagnóstico de la tiflitis; número de días desde el último ciclo de quimioterapia (quimioterápicos recibidos), días de neutropenia, síntomas, método diagnóstico (grosor máximo de la pared intestinal), tratamiento y evolución.

**Resultados:** De los 41 casos de tumores malignos tratados con quimioterapia, el 7,3% (n=3) presentaron uno o más episodios de enterocolitis neutropénica (todos afectos de leucemia aguda; dos mieloblásticas y una linfoblástica). Todos eran varones, con una edad media de 11 años y medio. La clínica predominante fue dolor abdominal en el contexto de una neutropenia febril post-quimioterapia. La confirmación diagnóstica se realizó mediante ecografía abdominal en dos casos, y tomografía computarizada (TC) en los otros dos (media del grosor intestinal máximo: 11,5 mm). El tratamiento instaurado en todos los casos fue conservador, logrando una recuperación clínico-radiológica en el 100% de los pacientes.

### Correspondencia:

Mercedes Murray Hurtado  
Hospital Universitario de Canarias  
Servicio de Pediatría  
Carretera de Ofra, s/n - 38320 La Laguna. Tenerife  
e-mail: mercemurray@googlemail.com

**Conclusión:** En todo niño con cáncer en tratamiento quimioterápico, especialmente en afectos de leucemia aguda, con neutropenia febril que además refiera dolor abdominal persistente, vómitos y/o diarrea, se debe sospechar una enterocolitis neutropénica, solicitar una ecografía y/o una TC abdominal urgente para confirmarla, e instaurar lo antes posible el tratamiento recomendado, logrando así una reducción significativa de la morbimortalidad que conlleva esta grave complicación.

**Palabras clave:** Ecografía abdominal, enterocolitis neutropénica, leucemia aguda, niños con cáncer, tiflitis, tomografía computarizada abdominal.

### SUMMARY

#### NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS IN CHILDREN WITH CANCER: OUR EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

**Background:** Neutropenic enterocolitis or thyphlitis is a lesion of the ileocecal area with lack of inflammatory or tumoral infiltration and different degrees of affection on the bowel wall. It is typical in patients with hematologic malignancies with prolonged or severe neutropenia after intensive chemotherapy.

**Objectives:** Revise all neutropenic enterocolitis diagnosed at Hospital Universitario de Canarias (HUC) in the last six and a half years in children with cancer, and carry out an up today literature review.

**Patients and methods:** Retrospective review of the medical histories to the children who had thyphlitis. We analyzed the following data: age, sex, cancer type and chemotherapy protocol, and when thyphlitis was diagnosed; days from the last cytotoxic chemotherapy cycle (anticancer drugs used), days of neutropenia, symptoms, diagnosis method used (maximum thickness on the bowel wall), treatment and evolution.

**Results:** Forty one cases of malignant neoplasms were treated with chemotherapy and 7,3% (n=3) had one or more episodes of neutropenic enterocolitis (all of them with acute leukemia,

two myelogenous and one lymphoblastic). All of them were male, with an average age of 11 years and 6 months. The symptom more frequently seen was abdominal pain in a child with a febrile neutropenia after intensive chemotherapy. The diagnosis confirmation was with abdominal ultrasonography (US) in two cases, and computed tomography (CT) in the other two ones (average thickness on the bowel wall was 11,5 mm). All the children recovered without problems with medical treatment.

**Conclusion:** Any child with cancer treated with chemotherapy, especially with acute leukaemia, and febrile neutropenia associated with persistent abdominal pain, vomiting and/or diarrhea, we must suspect neutropenic enterocolitis, ask for an urgent abdominal US and/or CT to confirm the diagnosis, and start as far as possible the recommended treatment, achieving as that a significant morbimortality reduction so common in this severe complication.

**Keywords.** Abdominal computed tomography, abdominal ultrasonography, acute leukemia, children with cancer, neutropenic enterocolitis, typhlitis.

BSCP Can Ped 2007; 31 (1): 39-47

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis neutropénica, también llamada tiflitis, síndrome ileocecal o enteropatía necrotizante, es una complicación intrabdominal grave en el paciente neutropénico. Actualmente existe consenso en cuanto a que el término más correcto es el primero, dado que describe la localización, que no es exclusiva del ciego, así como la patogenia del proceso<sup>1</sup>.

Los antecedentes históricos se remontan al año 1.933, en el que Cooke observa que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego<sup>2</sup>. El término tiflitis, del griego *typhlós* (ciego), es acuñado en 1.970 por Wagner y cols.<sup>3</sup>, quienes describen una necrosis intestinal, de localización preferente en ciego, como complicación en niños con leucemia en fase terminal. Desde estos primeros informes en la literatura médica hasta nuestros días se han producido cambios sustanciales en la forma de entender esta entidad. En la actualidad sabemos que se trata de un proceso que puede afectar también a los adultos, y que se ha descrito a su vez en otras patologías de base diferentes de la leucemia<sup>4-8</sup>.

La enterocolitis neutropénica es una entidad potencialmente mortal casi exclusiva de pacientes neutropénicos, tanto pediátricos como adultos. El

«paciente tipo» es un niño afecto de una leucemia aguda (más frecuentemente mieloblástica) en fase de neutropenia tras haber recibido en los días previos un ciclo de quimioterapia mielosupresora, y que aqueja fiebre, dolor abdominal difuso o localizado en fosa iliaca derecha, vómitos y/o diarrea; en ocasiones sanguinolenta. En las pruebas de imagen (ecografía y/o TC abdominal) se detecta un engrosamiento de la pared intestinal a nivel ileocecal, y en la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas o de necropsia, áreas de necrosis y hemorragia con ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral. Con el tratamiento conservador actualmente recomendado (dieta absoluta, sonda nasogástrica, nutrición parenteral, analgesia, antibióticos de amplio espectro y estimulantes de colonias granulocitarias), la supervivencia ha aumentado de forma significativa, reservándose el abordaje quirúrgico para casos concretos<sup>9</sup>.

En el presente trabajo se describen los casos diagnosticados y tratados de enterocolitis neutropénica en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC) en los últimos seis años y medio, y se realiza una revisión actualizada de la literatura médica sobre el tema.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva y descriptiva de los casos de tiflitis que sucedieron en pacientes afectados de tumores malignos sometidos a tratamiento quimioterápico con potencial de mielotoxicidad desde Abril de 2.000 a Octubre de 2.006 en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HUC.

Se analizaron las siguientes variables en los casos de tiflitis: edad, sexo, tipo de neoplasia, fase de tratamiento quimioterápico en la que se encontraban, días transcurridos desde el último ciclo de quimioterapia y quimioterápicos recibidos durante el mismo, días de neutropenia previos al inicio del cuadro, síntomas, método diagnóstico utilizado y hallazgos, tratamiento recibido y evolución posterior.

Los datos epidemiológicos se obtuvieron del registro interno del total de tumores diagnosticados en nuestro Servicio, y los datos descriptivos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que padecieron esta complicación.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se trataron con quimioterapia 41 casos de tumores malignos, de los que un 58,5% (n=24) eran hematológicos y el resto (n=17) sólidos. El 61% eran varones (n=25) y 39% mujeres (n=16). La edad media al inicio del tratamiento quimioterápico fue de 6 años y 4 meses (rango: 4 meses a 17 años).

De los afectos de neoplasias hematológicas un 83,3% eran leucemias: 15 (75%) leucemias linfoblásticas agudas (LLA), 4 (20%) leucemias mieloblásticas agudas (LMA) y un caso de leucemia

mielomonocítica juvenil. La edad media de las leucemias fue de 6 años y 8 meses (rango: 14 meses a 17 años), predominando los varones (75%).

El 7,3% (n=3) del grupo de estudio presentaron uno o más episodios de tiflitis. Todos los episodios fueron en pacientes afectos de leucemia, con una incidencia del 15% de tiflitis en este subgrupo. Se diagnosticaron 4 casos en 3 pacientes: 3 casos en LMA (50% de las LMA), y uno en las LLA (6,6% de las LLA). Todos eran varones y la edad media al diagnóstico de la enterocolitis fue de 11 años y medio (Tabla 1).

**Tabla 1.** Variables analizadas en los pacientes con enterocolitis neutropénica

		PACIENTE 1	PACIENTE 2		PACIENTE 3
			Episodio 1	Episodio 2	
<b>Edad</b>		11 años y 3 meses	10 años y 6 meses	10 años y 8 meses	13 años y 7 meses
<b>Tipo de leucemia</b>		LANL (M <sub>3</sub> variante)	LANL (de precursores mieloides/NK)		LLA-T
<b>Fase de QT (protocolo)</b>		1ª inducción (PHETEMA-LPA-99)	1ª inducción (LANL-SHOP-2001)	1ª consolidación (LANL-SHOP-2001)	Intensificación A (LLA-SHOP-2005)
<b>Quimioterápicos del último ciclo</b>		<u>idarrubicina</u> , ATRA	<u>idarrubicina</u> , <u>citarabina</u> , <u>etopósido</u>	<u>citarabina</u> , <u>mitoxantrone</u>	<u>dexametasona</u> , <u>vincristina</u> , <u>metotrexate</u> , <u>citarabina</u> , <u>asparraginasa</u>
<b>Días post-QT</b>		19	9	5	8
<b>Días de neutropenia grave</b>	<b>pre-tiflitis</b>	12	12	1	4
	<b>totales</b>	22	15	7	6
<b>Antibioterapia utilizada</b>		Meropenem, tobramicina, teicoplanina y ambisome	Meropenem, amikacina, vancomicina y ambisome	Cefepime, amikacina y metronidazol	Meropenem, gentamicina y ambisome
<b>Método diagnóstico</b>		TC	TC	Ecografía	Ecografía
<b>Grosor máximo de la pared intestinal</b>		6 mm	12 mm	12 mm	16 mm
<b>Tiempo de recuperación (*)</b>		12 días	12 días	6 días	5 días

Leucemia aguda no linfoblástica (LANL). Leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Quimioterapia (QT). Ácido todo-trans retinoico (ATRA). Tomografía computarizada (TC).

(\*) Tiempo de recuperación definido como momento en el que se detectan ausencia de la fiebre, del dolor abdominal y la neutropenia, e inicio de la tolerancia oral <sup>(5)</sup>

Todos los afectos presentaban en el momento del diagnóstico una neutropenia febril grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$  neutrófilos totales), acompañada de dolor abdominal difuso o de predominio en fosa iliaca derecha (100%), náuseas y/o vómitos (75%), diarrea líquida (25%), sanguinolenta (50%) o melenas (25%), y anorexia (100%). Todos los hemocultivos recogidos en cada caso fueron negativos.

Los métodos diagnósticos utilizados inicialmente para confirmar la sospecha clínica fueron la ecografía abdominal en dos casos (Figura 1) y la tomografía computerizada (TC) abdominal con contraste en los otros dos (Figura 2). La media de engrosamiento máxima de la pared intestinal fue de 11,5 mm (rango: 6 a 16 mm). Para el seguimiento evolutivo de todos los casos se utilizó la ecografía.

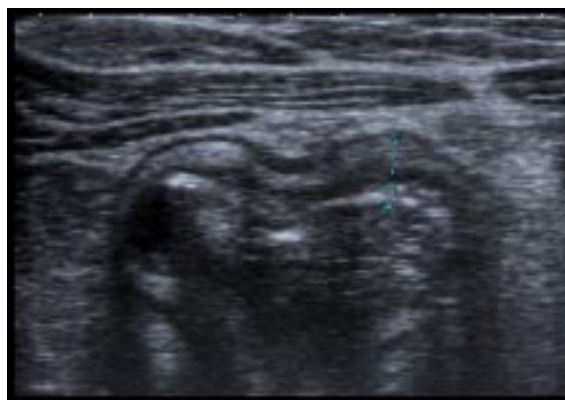
El tratamiento instaurado en el total de la serie fue de tipo conservador: dieta absoluta, aspiración nasogástrica, nutrición por vía parenteral con soporte hídrico-electrolítico, factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), antibióticos de amplio espectro, analgesia (fentanilo en perfusión continua), y transfusión de hemoderivados según necesidades. Sólo el paciente 2, en su primer episodio, ingresó en UCIP durante 48 horas, por un shock distributivo. Ningún paciente precisó intervención quirúrgica.

La supervivencia fue del 100%, con recuperación clínica y radiológica completa en un periodo medio de 9 días (rango: 5 a 12 días).

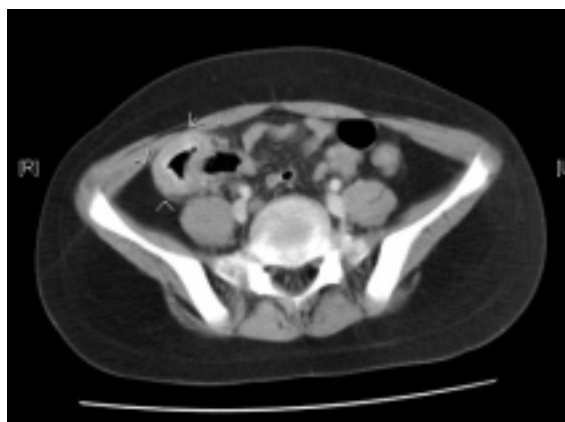
## DISCUSIÓN

La incidencia real de enterocolitis neutropénica en pediatría es aún desconocida, encontrándose en la literatura cifras que oscilan entre 0,35% y 33% de los pacientes oncológicos<sup>4,9</sup>, y un 24% en autopsias practicadas a niños afectos de leucemia<sup>7</sup>. Se espera que esta incidencia vaya en aumento por el uso creciente de regímenes de quimioterapia más intensivos, el aumento en la supervivencia de estos pacientes<sup>7,10</sup>, y por la mejora en su diagnóstico (uso sistemático de la ecografía y/o TC abdominal)<sup>8</sup>.

La tiflitis puede presentarse como complicación de patologías como leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, neutropenia cí-



**Figura 1.** Ecografía abdominal (paciente 2), en la que se observa un engrosamiento edematoso de la pared intestinal a nivel del ciego de 5,3 mm.



**Figura 2.** TC abdominal con contraste (paciente 1), en el que se observa un marcado engrosamiento concéntrico de las paredes del ciego de 6 mm, con aumento de densidad de la grasa mesocólica por infiltración edematosa.

clica, SIDA, tras trasplante de médula ósea u órganos sólidos, durante el tratamiento quimioterápico de tumores sólidos, e incluso al debut de procesos oncológicos previo a cualquier tratamiento<sup>5</sup>; teniendo como denominador común que la práctica totalidad de los pacientes presentan una neutropenia grave en el momento del diagnóstico de la enterocolitis, considerándose por tanto esta característica condición «sine qua non»<sup>11</sup>, a pesar de que existen casos aislados sin neutropenia asociada<sup>8</sup>. La tiflitis en pediatría se ve con mayor frecuencia en la leucemia aguda, en especial de estirpe mieloide (40-60%), habitualmente durante la terapia de inducción<sup>6,10,12</sup>. En nuestra serie se confirma este hecho, con cuatro



casos de enterocolitis neutropénica, todos ellos en afectos de leucemia, mayormente LMA (66%).

Si bien se trata de un cuadro que puede diagnosticarse a cualquier edad, la media de aparición está entre los 4,5-6 años<sup>6,13</sup>. A mayor edad existe un mayor riesgo de desarrollarla y probablemente una peor respuesta al tratamiento. Así, serían más susceptibles pacientes adolescentes, y en especial aquellos por encima de los 16 años<sup>8</sup>. Entre nuestros pacientes la edad media del diagnóstico fue de 11 años y medio, muy por encima de la que tenemos en nuestra serie del total de procesos oncológicos en general, y leucemias en particular; lo cual vendría a reafirmar su mayor predisposición en la preadolescencia.

La patogénesis del cuadro no se conoce por completo, aunque sí se sabe que es multifactorial, con implicación de múltiples agentes quimioterápicos administrados en los 30 días previos (antracíclicos, metotrexato, vincristina, etopósido, ciclofosfamida, prednisona, citarabina, asparraginas, topotecan, o carboplatino)<sup>5,6,8,10,12,14</sup>, antibióticos, invasión por bacterias y hongos, infiltración tumoral previa, junto a neutropenia y trombocitopenia. Como consecuencia de esta serie de eventos, se altera la integridad de la mucosa intestinal, con ulceración y necrosis, lo cual conlleva a una invasión por microorganismos, en ocasiones sepsis, pudiendo evolucionar el cuadro a la muerte del paciente<sup>1,10</sup>. En cuanto a los quimioterápicos implicados; los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida tienen un efecto citotóxico sobre las células del tracto gastrointestinal, generando ulceración, y además la vincristina puede ocasionar un efecto neurotóxico que implica distensión de las paredes abdominales, íleo y sobrecrecimiento bacteriano local<sup>6</sup>. Los corticoides pueden promover la infección por bacterias y hongos así como enmascarar los signos de inflamación<sup>6,7</sup>. Los antracíclicos y la citarabina han demostrado capacidad para inducir lesión en las mucosas<sup>15</sup>. Además, se ha observado infiltración de la pared intestinal por blastos en pacientes afectos de leucemia, por lo que al iniciar el tratamiento quimioterápico se produce necrosis de estos infiltrados, alterándose la integridad intestinal<sup>1</sup>. El uso de antibióticos de amplio espectro y/o antifúngicos de forma precoz en los pacientes neutropénicos febriles puede facilitar

la selección de cepas patógenas de la flora intestinal y la infección de la pared, generando daño de la mucosa e isquemia secundaria a la hipotensión que acompaña a la sepsis<sup>1,6</sup>. La colonización nosocomial por flora hospitalaria también es un factor a tener en cuenta<sup>12</sup>. Algunos autores señalan que determinadas toxinas como las de la especie *Clostridium*, que se encuentra en el área ileocecal y apéndice en un alto porcentaje de personas sanas, podrían tener un efecto isquémico directo sobre la mucosa<sup>6,11</sup>. Se ha detectado bacteriemia concomitante entre un 28-82 % de los pacientes<sup>12,14</sup>, predominando los gram-negativos tipo enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella* spp.), *Pseudomonas* spp., y en menor medida gram-positivos como los *Enterococos* y anaerobios<sup>5-8,10,12,14</sup>. El *Clostridium septicum*, considerado causante específico de muchos casos de tiflitis, no se encuentra de forma frecuente en series amplias<sup>12</sup>. La *Cándida* spp. es el hongo que con mayor prevalencia aparece en este proceso<sup>7,12,14</sup>. En nuestra serie no se detectó ninguna bacteriemia ni candidemia durante los episodios. La inmunodepresión observada de manera constante en estos pacientes facilita la infección del área intestinal previamente lesionada<sup>7</sup>. También a consecuencia de la aplasia medular post-quimioterapia, la trombocitopenia puede ocasionar hemorragia intramural<sup>12</sup>. La frecuente localización de enterocolitis a nivel del ciego aún no ha podido ser bien explicada; aunque se postula que su alto contenido linfoide, escasa vascularización y la mayor distensibilidad, que genera éstasis del contenido intestinal y aumento de la presión intramural, actuando como factores predisponentes<sup>7,11</sup>.

En cuanto a la clínica, clásicamente se habla de una tríada consistente en neutropenia, fiebre y dolor abdominal, aunque hoy sabemos que alguno de estos hallazgos puede estar ausente en el momento del diagnóstico, y que los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha aún en ausencia del cuadro típico<sup>8,10</sup>. La forma de presentación más frecuente es el dolor abdominal, más frecuentemente difuso, aunque puede localizarse de forma preferente a nivel de fosa iliaca derecha, con peritonismo en muchos casos. El dolor abdominal puede estar ausente, sobre todo en niños en tratamiento corticoideo<sup>7</sup>. La mayoría de los pacientes tienen fiebre<sup>5</sup>. También

puede observarse náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, rectorragia o melena, masa abdominal palpable o incluso síndrome de distress respiratorio agudo<sup>7</sup>. El espectro de severidad es muy amplio y los síntomas pueden evolucionar a un abdomen agudo e incluso la muerte en menos de 24 horas o bien autolimitarse. La recuperación suele ir paralela al aumento en el número de neutrófilos<sup>6,14</sup>. En nuestra serie los pacientes presentaron al menos tres cuartas partes de los síntomas típicos de enterocolitis.

El diagnóstico se basa en la clínica (dolor abdominal en paciente oncológico neutropénico febril que ha recibido quimioterapia los días previos), en combinación con criterios radiológicos que apoyen o confirmen la sospecha.

Las determinaciones de laboratorio son frecuentemente de poca utilidad; sin embargo, suele observarse neutropenia grave, frecuentemente acompañada de anemia y trombocitopenia. Pueden encontrarse trastornos de la coagulación y electrolíticos (hipokaliemia), elevación en los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), transaminasas y bilirrubina<sup>10</sup>. Se debe solicitar la detección de antigenemia del citomegalovirus (CMV), sobre todo si hay hepatitis asociada, para descartar colitis por esta causa; y si hay diarrea, descartar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* mediante la detección de su toxina en heces. Por último, es obligado extraer hemocultivos, coprocultivos y monitorizar la sangre oculta en heces<sup>16</sup>.

La manifestación radiológica que define la enterocolitis es un engrosamiento de la pared intestinal, igual o mayor a 3 mm<sup>4, 8,17</sup> (hay autores que colocan el dintel en 5 mm)<sup>8</sup> medible mediante ultrasonidos o scanner, que se presentan como las pruebas de imagen de elección para esta patología de su alta sensibilidad y especificidad<sup>1,10,11</sup>. La radiografía simple de abdomen es poco sensible, con un 45% de falsos negativos<sup>10</sup>. Puede observarse un fecalito, aire libre, neumatosis intestinal, edema de pared, asas dilatadas, efecto masa en fosa iliaca derecha, y disminución o ausencia de aire en colon<sup>7,10,13</sup>. En la ecografía abdominal (Figura 1) se encuentra un ciego e ileon terminal con paredes engrosadas hiperecogénicas y mucosa redundante, áreas con diferente ecogenicidad sugerentes de edema, ne-

crosis o hemorragia; así como aire intramural. También permite valorar el grado de vascularización de la pared intestinal gracias al doppler color; apreciándose en la mayoría de los casos hipervascularización<sup>11</sup>. La ecografía habitualmente no es capaz de detectar aire libre en la cavidad abdominal aunque sí líquido libre, por lo que si existe sospecha de perforación es preferible realizar una radiografía abdominal en tres proyecciones o un TC<sup>8</sup>. En la TC abdominal se aprecia un engrosamiento de un segmento intestinal y de tejidos adyacentes (Figura 2), ascitis y neumatosis<sup>17</sup>. A veces se observan paredes con áreas de edema o necrosis. Esta técnica es usada frecuentemente como confirmatoria de tiflitis más que para la toma de decisiones terapéuticas, dado que ya la sospecha clínica previa, habitualmente hace que se inicie de forma precoz el tratamiento<sup>18</sup>. Se ha visto que con la TC puede existir una sobreestimación en la medida del engrosamiento de la pared intestinal, al no poder diferenciar tan bien como la ecografía los límites de la misma<sup>8</sup>. Ambas pueden ser usadas para el diagnóstico inicial indistintamente, en función de la experiencia del radiólogo; aunque si la sospecha es fuerte y una de las dos pruebas es negativa, se recomienda usar la otra para aumentar la sensibilidad. Para el seguimiento evolutivo, tras iniciar el tratamiento, es preferible el uso de ecografías seriadas por sus numerosas ventajas (barata, sin radiación, no requiere la administración de contraste, ni sedación, y se puede realizar a pie de cama)<sup>8,10,19</sup>. Están contraindicadas técnicas invasivas como la colonoscopia o el enema baritado, dado que la manipulación rectal puede ocasionar perforación<sup>6</sup>. En nuestra serie se utilizó como técnica diagnóstica la ecografía o la TC en igual proporción. Para el seguimiento la norma fue el uso de la ecografía.

El espectro de hallazgos anatomopatológicos de autopsias o resecciones intestinales es muy amplio; desde una inflamación limitada a la mucosa hasta una necrosis fulminante con perforación<sup>6</sup>. Macroscópicamente se observa una porción del intestino dilatada, edematosa y frecuentemente hemorrágica con engrosamiento de la pared<sup>7</sup>, y a nivel microscópico se aprecia edema submucoso, hemorragia, úlceras de tamaño variable y necrosis, con práctica ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral<sup>6,7,12</sup>. La porción intestinal más frecuentemente afectada es el ciego y colon ascendente, y de ahí el término

«tiflitis»; pero puede encontrarse afectación de cualquier parte del colon o intestino delgado<sup>12,16</sup>.

En un niño neutropénico la aparición de dolor abdominal puede ser secundario a un amplio abanico de procesos intraabdominales, por lo que resulta un desafío para el oncopediatra y el cirujano infantil llegar a un diagnóstico rápido y exacto del cuadro<sup>13</sup>. Habrá que descartar apendicitis, colitis pseudomembranosa o isquémica, obstrucción intestinal, úlcera perforada, vólvulo, absceso hepático, reacción de injerto contra huésped (EICH) aguda, hiperesplenismo, íleo secundario a vincristina u otra etiología, invaginación intestinal por un tumor o ganglios mesentéricos, pancreatitis necrohemorrágica por asparraginas, colestasis o colecistitis secundaria a fármacos, candidiasis hepatoesplénica, hepatitis y/o colitis por CMV, infiltración intestinal por células leucémicas o infarto-hemorragia aguda en la pared intestinal secundaria a la trombocitopenia<sup>1,10,11,13,20</sup>. El diagnóstico diferencial con la apendicitis suele constituir un desafío; pero es de gran importancia dado que el abordaje terapéutico difiere de forma drástica. Para ello, las técnicas de imagen son indispensables<sup>5</sup>. En ocasiones se pueden encontrar hallazgos compatibles con tiflitis junto con un engrosamiento del apéndice, en cuyo caso la decisión sobre el tratamiento (conservador versus quirúrgico) resulta más difícil, en función de si se considera la apendicitis como primaria o secundaria a la enterocolitis neutropénica<sup>4</sup>.

El abordaje terapéutico inicial de la enterocolitis neutropénica es ampliamente controvertido, variando desde la intervención quirúrgica precoz a un tratamiento conservador en todos los casos, mientras que hay autores que defienden una actuación individualizada en consonancia con la heterogeneidad del cuadro<sup>13</sup>.

Numerosos autores defienden el tratamiento conservador con resultados favorables<sup>5</sup>. Si éste es iniciado de forma precoz y agresiva, el pronóstico suele ser bueno, por lo que sería el tratamiento de elección en la mayoría de los casos<sup>1,13,21</sup>. Se basa en la utilización de antibióticos de amplio espectro, dieta absoluta, aspiración nasogástrica, nutrición parenteral total y soporte hídrico-electrolítico, analgesia con mórnicos, corrección de los trastornos de la coagulación si existieran, y transfusión de hemoderi-

vados si precisara. Habitualmente es necesario suspender el tratamiento antitumoral, si lo estaba recibiendo. La recuperación de la cifra de neutrófilos es un factor crucial en su curación; por lo que el uso precoz de G-CSF es esencial en el tratamiento<sup>6</sup>. En casos críticos, algunos autores recomiendan la transfusión de granulocitos<sup>5,6,13</sup>. En cuanto a la anti-bioterapia a utilizar; debe ser de amplio espectro contra gram-negativos (carbapenemes, o cefalosporinas de tercera o cuarta generación asociadas a aminoglucósido), y contra anaerobios (carbapenemes, o metronidazol)<sup>13,16</sup>. En ocasiones es necesario el uso de antifúngicos (anfotericina B liposomal); si la neutropenia febril se prolonga más allá de 5 días a pesar de la antibioterapia empírica previa y cultivos negativos<sup>13</sup>.

El seguimiento, según el estado clínico del niño, puede hacerse en la planta de hospitalización, siendo esencial la monitorización estrecha, la reevaluación clínica, vigilancia de sangrados digestivos, y realización de pruebas de imagen seriadas, en las que se observará una disminución progresiva en el grosor de la pared intestinal en los pacientes respondedores al tratamiento<sup>11,14,19</sup>.

Las indicaciones de abordaje quirúrgico son prácticamente las mismas que en un paciente inmunocompetente, basadas en los criterios de Shamberger<sup>9</sup>:

- sangrado gastrointestinal persistente después de la resolución de la neutropenia, la trombocitopenia, y la corrección de trastornos de la coagulación
- evidencia de perforación intestinal
- deterioro clínico que requiere tratamiento con grandes cantidades de expansiones volumétricas y vasopresores (shock séptico), y que persiste por más de 24 horas.
- desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal que en ausencia de neutropenia normalmente requerirían cirugía

La cirugía está contraindicada en pacientes con enfermedad de base progresiva o avanzada. La neutropenia no contraindica la cirugía<sup>6</sup>. El tipo de cirugía debe ser individualizada: la hemicolectomía derecha con anastomosis ileocólica es la más utilizada, o ileostomía terminal con fístula mucosa y

anastomosis posterior es la opción la preferida<sup>6,13</sup>. Ninguno de nuestros pacientes la precisó.

El pronóstico depende en gran parte de la gravedad de la enfermedad de base, y del estado clínico previo. Son factores de mal pronóstico la hipotensión, bacteriemia por Gram-negativos o fungemia por *Candida* spp., y la neutropenia prolongada<sup>1</sup>. También se han descrito otros como la necesidad de drogas vasopresoras, la pancitopenia y la rectorragia franca<sup>6</sup>. La recuperación en la cifra de neutrófilos se postula como el factor pronóstico más importante<sup>11</sup>; ya que si la neutropenia es muy grave ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) o prolongada ( $> 7$  días), se ha observado un curso más agresivo y prolongado de la enfermedad, con mayor tendencia a la necrosis y perforación intestinal, y por tanto mayor mortalidad<sup>8,13</sup>. Otros factores como el número de síntomas, el empleo de mórnicos, la fiebre, dolor abdominal, o la mayor edad se han relacionado con una duración del cuadro más prolongada<sup>8</sup>. El grado de engrosamiento de la pared intestinal medido por ecografía también ha sido demostrado como factor pronóstico; con una mayor duración de los síntomas y mayor mortalidad en aquellos pacientes en los que se demuestra un engrosamiento superior a 10 mm<sup>8, 9,11,22</sup>. La mortalidad asociada es muy variable dado el amplio espectro de severidad. Hay series que describen tasas de mortalidad de hasta el 50% o incluso el 100%, mientras que otros autores encuentran tasas más bajas, menores al 10%<sup>8,10,14</sup>. Todos nuestros pacientes sobrevivieron sin secuelas de la tiflitis, a pesar de presentar algunos factores de peor pronóstico.

En resumen, en todo paciente oncológico pediátrico con neutropenia febril tras un ciclo de quimioterapia que además refiera dolor abdominal difuso, en ocasiones iniciado en fosa iliaca derecha, a veces asociado a diarrea y/o hemorragia digestiva baja; debemos sospechar la presencia de una enterocolitis neutropénica, solicitar de forma urgente una ecografía y/o TC abdominal para confirmarla, e instaurar cuanto antes el tratamiento recomendado, logrando así una reducción de la morbimortalidad que conlleva este grave proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón Elvir C, Cardoso Hernández G, Ruano Aguilar JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediatr Mex* 2003; 24:108-16.
2. Cooke JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101:432-5.
3. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 1970; 109:341-50.
4. McCarville MB, Thompson J, Li C, Adelman CS, Lee MO, Alsammarae D, et al. Significance of appendiceal thickening in association with typhlitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2004; 34:245-9.
5. Schlatter M, Snyder K, Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1151-5.
6. Martínez Martínez L, Sastre Urgelles A, Ortega Martínez de Victoria L, Fernández Sánchez A, López Gutiérrez JC, Vallejo Díaz D, et al. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *An Esp Pediatr* 1997; 46:367-71.
7. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65:1041-7.
8. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI, Pui CH, Sandlund JT. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005; 104:380-7.
9. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57:603-9.
10. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484-90.
11. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1397-402.



12. Gomez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27:695-9.
13. Jain Y, Arya LS, Kataria R. Neutropenic enterocolitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17:99-103.
14. Baerg J, Murphy J, Angerson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1068-71.
15. Slavin RI, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside-induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols. *Cancer* 1978; 42:1747-59.
16. C León Quintana, A Montesdeoca Melián, R López Almaraz. Urgencias infecciosas. En: López Almaraz R (ed.). *Urgencias oncológicas en Pediatría y terapia de soporte*. 1ª ed. Madrid: Gráficas Enar, S.A.; 2005. p. 41-71.
17. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003; 226:668-74.
18. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:5-10.
19. McCarville MB. Evaluation of typhlitis in children: CT versus US. *Pediatr Radiol* 2006; 36:890-1.
20. Capria S, Vitolo D, Cartoni C, Dessanti L, Micozzi A, Mandelli F, et al. Neutropenic enterocolitis in acute leukaemia: diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann Hematol* 2004; 83:195-7.
21. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133:979-82.
22. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leucemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19:756-61.