

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 49 N°2 año 2019

ISSN: 2469-1119

- IM 94** Causa inusual de shock hipovolémico
Adriana Carpineti, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima
- 95** Patología gástrica poco frecuente
Miguel Ramón Soria Alcívar, Jorge Baquerizo-Burgos, Roberto Oleas, Carlos Robles-Medranda
- MO 96** Microbiota intestinal: caracterización en casos de pacientes con trastornos digestivos activos
Ileana Martínez-Cabrera, Silvia Patricia Ortega-Moya, Margalida Calafat-Sard, Carlos Dolz-Abadía, Víctor José Asensio-Landa, Marco Bauzá-Thorbrügge, Jordi Oliver-Oliver, Carmen Hermida-Díaz, Francisco José García-Palmer
- 110** Peritonitis bacteriana espontánea: agentes causales y resistencia antimicrobiana en pacientes cirróticos del Hospital Juárez de México
Andy Gabriel Rivera Flores, Scherezada María Isabel Mejía Loza, Nuria Pérez y López, Edgar Torres López, Mauricio Alejandro Oviedo Maglione, Felipe Zamarripa Dorsey
- 119** Detección de antígenos O, VacA y CagA de *Helicobacter pylori* en voluntarios en el período de una llamarada potente en el Sol en septiembre de 2017 y los meses siguientes
Yulia A Belaya, Olga F Belaia, Svetlana M Bystrova, María S Vakhrameeva, Elena V Volchkova, Vladimir G Petrukhin, Alexander V Pronin
- 126** Manifestaciones digestivas inflamatorias en enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad
María Daniela Neder, Mónica Contreras, Gabriela Wede, Mariela Antoniska, Laura Pérez, Adrea Bosaleh, Matias Oleastro, Liliana Sasson
- 132** Parámetros sociodemográficos y nutricionales de portadores de enfermedad hepática grasa no alcohólica
Emerson Iago Garcia e Silva, Sarah Emanuely Macedo Guedes, Bárbara Evelin de Souza Cunha, Marília Tokiko Oliveira Tomiya, Ana Monique David da Silva, Camilla Araújo de Brito
- CC 143** Plasmocitoma *like* como manifestación poco frecuente del desorden linfoproliferativo postrasplante hepático
Andrés José Gómez Aldana, Mónica Lorena Tapias Mantilla, Daniela Cáceres, Rocío López, Rafael Andrade
- 146** Tratamiento quirúrgico del quiste hidatídico complicado con tránsito hepatotorácico. Informe de caso
Enrique Calcerrada Alises, Yilian Fundora Suárez, Manuel Luis Delgado Carrasco
- 150** Peritonitis bacteriana espontánea causada por *Raoultella planticola* – Caso raro con revisión de la literatura
Joana C Branco, Ana M Oliveira, David Horta, Jorge Reis
- 153** Leiomioma de íleon: reporte de un caso
Juan Carlos Urbina Rodríguez, Nadia Malpartida Beraún, Ítalo Jesús Álvarez Arangoitia, Wilder Ramos Castillo
- 159** Caso inusual de disfagia orofaríngea: enfermedad de Forestier
Mariel Tacchi, Cecilia Curvale, Raúl Matanó, Rosa Ramos
- 162** El Vedolizumab es una opción para el tratamiento de la colitis ulcerosa postrasplante hepático. Primer informe de caso en la Argentina
Pamela Ruth Daffra, Juan Andrés De Paula, María Josefina Etchevers, Ramiro Cruz González Sueyro, María Josefina Sobrero, Germán Luis Rainero, Franck Carbonnel, Mariano Martín Marcolongo
- RE 166** Controversias y desafíos en la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca
María Inés Pinto Sánchez, Elena F Verdú

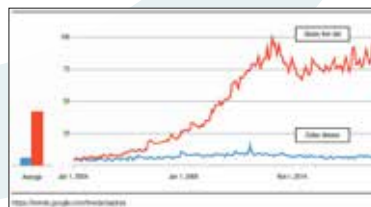


Figura 2. Mayor interés en el tiempo sobre dieta libre de gluten que en enfermedad celíaca.



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

Órgano oficial

73

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay



Órgano oficial



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

Edita: Sociedad Argentina de Gastroenterología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

ISSN 2469-1119

EDITOR EN JEFE**Horacio Vázquez**

Hospital de Gastroenterología
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

COMITÉ EDITORIAL**Carolina Bolino**

Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica
(GEDyT), CABA.

Josefina Etcheveres

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Jorge Olmos

Hospital de Clínicas General San Martín,
Universidad de Buenos Aires, CABA.

María Marta Piskorz

Hospital de Clínicas General San Martín,
Universidad de Buenos Aires, CABA.

Lisandro Pereyra

Hospital Alemán, CABA.

CONSULTOR**Julio César Bai**

Hospital de Gastroenterología
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

SECCIÓN IMÁGENES

Roberto Mazure

PÁGINA WEB

Gabriela Longarini

REDES SOCIALES

Florencia González Cascio

SECRETARIA

Mariela García Muñoz

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Alejandro Javier Sfich

CORRECTOR

María Nochteff Avendaño

REVISORES NACIONALES

Ana Adet

Sandra Basso

Claudia Bestani

Román Bigliardi

Maximiliano Bun

Fernando Cairo

María Cristina Cañero Velasco

Marcela Carballido

Sebastián Augusto Carrica

Mariano Cartier

Fernando Chirido

Karina Collia

Luis Colombato

Rodolfo Corti

Alejandro Costaguta

Federico Cuenca Abente

Cecilia Curvale

Jorge Daruich

Juan Andrés De Paula

Martín De Santibáñez

Juan Manuel Díaz

Judith Doweck

Luis Durand

Nora Fernández

José L. Fernández

Luis Flores

Alfredo García

Aníbal Genna

Mariano Giménez

Andrea González

Nicolás González

Carlos González del Solar

Estanislao Gómez

Verónica Gorodner

Ubaldo Gualdrini

Martín Guidi

Silvia Gutiérrez

Hui Jer Hwang

Nadia Kujta

Juan Lasas

María Eugenia Linares

Carlos Miguel Lumi

Pablo Luna

Fernando Man

Mariano Marcolongo

Ricardo Mastai

Eduardo Mauriño

Ezequiel Matías Mauro

Alejandra Maynat

Roberto Mazure

Guillermo Mendez

Alberto Muñoz

Fabio Nachman

Alejandro Nieponice

Juan Manuel O'connor

Marina Orsi

Analía Verónica Pasqua

Silvia Pedreira

Ramiro Perea

María Marta Piskorz

Margarita Ramonet

Judith Sabban

Graciela Salis

Alicia Sambuelli

José María Sanguinetti

Fran Schlottmann

Edgardo Smecuol

Luis Soifer

Laura Sole

Silvia Susana Soler

Gabriel Solzi

Eduardo Sosa

Hugo Tanno

María del Carmen Toca

Lucio Uranga

Carlos Vaccaro

María Inés Vaccaro

Amanda Varela

Walter Vasen

Federico Villamil

Luis Viola

Marta Wagener

Daniel Wainstein

David Zagalsky

Hugo Zandalazini

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos

Henry Cohen

Angel Lanas

Xavier Llor

Natalie Nabon

Carolina Olano

Julio Carlos Pereira Lima

Mario Reis Alvares da Silva

José M. Remes-Troche

Roque Saenz

Asadur Jorge Tchekmedyan

Marcelo Vela

Elena Verdú

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología
SAGE

**COMISIÓN DIRECTIVA
SAGE - PERÍODO 2019**

PRESIDENTE

Jorge Olmos

VICEPRESIDENTE

Edgardo Smecuol

SECRETARIO

Juan Manuel Romeo

TESORERO

Fabio Nachman

PROTESORERA

Claudia Fuxman

VOCALÉS TITULARES

María Dolores Matoso

Sebastián Yasuda

Daniela Milito

VOCALÉS SUPLENTE

Ramiro Calcagno

Juan Pablo Stefanolo

Federico Cassella

CONSULTOR EX-PRESIDENTE

Ubaldo Gualdrini

CONSEJO ASESOR DE SAGE

Ubaldo Gualdrini

Sonia Niveloni

Silvia Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

**COMISIÓN DIRECTIVA
SGU - PERÍODO 2019 - 2020**

PRESIDENTE

Susana Kohen

1º VICEPRESIDENTE

Adriana Raggio

2º VICEPRESIDENTE

Andrés Taullard

SECRETARIA

Viviana Nachmann

TESORERO

Inés María Trucco

SECRETARIA DE ACTAS

Yéssica Pontet

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES

Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL

Virginia López

VOCALÉS

Claudia Méndez

Ximena Rodríguez

Suplentes preferenciales

María Di Pace

Juan José Arnejo

Pabla Ortega

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Cristina Dacoll

Beatriz Iade

Elena Trucco

Suplentes

Andrea Maucione

Patricia Gaggero

Ana Pose

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736.

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores. Ni el Comité Editorial de la publicación ni la Sociedad Argentina de Gastroenterología se hacen cargo de ellas.



IMÁGEN DEL NÚMERO	Causa inusual de shock hipovolémico	94
	<i>Adriana Carpinetti, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alfères, Shigeru Kozima</i>	
	Patología gástrica poco frecuente	95
	<i>Miguel Ramón Soria Alcívar, Jorge Baquerizo-Burgos, Roberto Oleas, Carlos Robles-Medranda</i>	
MANUSCRITOS ORIGINALES	Microbiota intestinal: caracterización en casos de pacientes con trastornos digestivos activos	96
	<i>Ileana Martínez-Cabrera, Silvia Patricia Ortega-Moya, Margalida Calafat-Sard, Carlos Dolz-Abadía, Víctor José Asensio-Landa, Marco Bauzá-Thorbrügge, Jordi Oliver-Oliver, Carmen Hermida-Díaz, Francisco José García-Palmer</i>	
	Peritonitis bacteriana espontánea: agentes causales y resistencia antimicrobiana en pacientes cirróticos del Hospital Juárez de México	110
	<i>Andy Gabriel Rivera Flores, Scherezada María Isabel Mejía Loza, Nuria Pérez y López, Edgar Torres López, Mauricio Alejandro Oviedo Maglione, Felipe Zamarripa Dorsey</i>	
	Detección de antígenos O, VacA y CagA de <i>Helicobacter pylori</i> en voluntarios en el período de una llamarada potente en el Sol en septiembre de 2017 y los meses siguientes	119
	<i>Yulia A Belaya, Olga F Belaia, Svetlana M Bystrova, María S Vakhrameeva, Elena V Volchkova, Vladimir G Petrukbin, Alexander V Pronin</i>	
	Manifestaciones digestivas inflamatorias en enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad	126
	<i>María Daniela Neder, Mónica Contreras, Gabriela Wede, Mariela Antoniska, Laura Pérez, Adrea Bosaleb, Matias Oleastro, Liliana Sasson</i>	
	Parámetros sociodemográficos y nutricionales de portadores de enfermedad hepática grasa no alcohólica	132
	<i>Emerson Iago Garcia e Silva, Sarah Emanuely Macedo Guedes, Bárbara Evelin de Souza Cunha, Marília Tokiko Oliveira Tomiya, Ana Monique David da Silva, Camilla Araújo de Brito</i>	
CASOS CLÍNICOS	Plasmocitoma <i>like</i> como manifestación poco frecuente del desorden linfoproliferativo postrasplante hepático	143
	<i>Andrés José Gómez Aldana, Mónica Lorena Tapias Mantilla, Daniela Cáceres, Rocío López, Rafael Andrade</i>	
	Tratamiento quirúrgico del quiste hidatídico complicado con tránsito hepatotorácico. Informe de caso	146
	<i>Enrique Calcerrada Alises, Yilian Fundora Suárez, Manuel Luis Delgado Carrasco</i>	
	Peritonitis bacteriana espontánea causada por <i>Raoultella planticola</i> – Caso raro con revisión de la literatura	150
	<i>Joana C Branco, Ana M Oliveira, David Horta, Jorge Reis</i>	
	Leiomioma de ileon: reporte de un caso	153
	<i>Juan Carlos Urbina Rodríguez, Nadia Malpartida Beraún, Ítalo Jesús Álvarez Arangoitia, Wilder Ramos Castillo</i>	



CASOS CLÍNICOS	Caso inusual de disfagia orofaríngea: enfermedad de Forestier <i>Mariel Tacchi, Cecilia Curvale, Raúl Matanó, Rosa Ramos</i>	159
	El Vedolizumab es una opción para el tratamiento de la colitis ulcerosa postrasplante hepático. Primer informe de caso en la Argentina <i>Pamela Ruth Daffra, Juan Andrés De Paula, María Josefina Etchevers, Ramiro Cruz González Sueyro, María Josefina Sobrero, Germán Luis Rainero, Franck Carbonnel, Mariano Martín Marcolongo</i>	162
REVISIÓN	Controversias y desafíos en la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca <i>María Inés Pinto Sánchez, Elena F Verdú</i>	166

◆ INDEX

IMAGES OF THE NUMBER	Unusual cause of hypovolemic shock <i>Adriana Carpineti, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima</i>	94
	Rare gastric pathology <i>Miguel Ramón Soria Alcivar, Jorge Baquerizo-Burgos, Roberto Oleas, Carlos Robles-Medrandá</i>	95
ORIGINAL ARTICLES	Gut Microbiota: characterization in some patients with active digestive disorders <i>Ileana Martínez-Cabrera, Silvia Patricia Ortega-Moya, Margalida Calafat-Sard, Carlos Dolz-Abadía, Víctor José Asensio-Landa, Marco Bauzá-Thorbriège, Jordi Oliver-Oliver, Carmen Hermida-Díaz, Francisco José García-Palmer</i>	96
	Spontaneous bacterial peritonitis: pathogens and antibiotic resistance in cirrhotic patients at the Hospital Juárez de México <i>Andy Gabriel Rivera Flores, Scherezada María Isabel Mejía Loza, Nuria Pérez y López, Edgar Torres López, Mauricio Alejandro Oviedo Maglione, Felipe Zamarripa Dorsey</i>	110
	Detection of <i>Helicobacter pylori</i> O, VacA and CagA antigens in the volunteers samples during a powerful solar flare on September 2017 having its effect throughout the next months <i>Yulia A Belaya, Olga F Belaia, Svetlana M Bystrova, María S Vakhrameeva, Elena V Volchkova, Vladimir G Petrukbin, Alexander V Pronin</i>	119
	Chronic Granulomatous Disease and Gastrointestinal Involvement in Children Experience at a Tertiary Children's Hospital <i>María Daniela Neder, Mónica Contreras, Gabriela Wede, Mariela Antoniska, Laura Pérez, Adrea Bosaleh, Matias Oleastro, Lilita Sasson</i>	126

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



ORIGINAL ARTICLES	Sociodemographic and nutritional parameters of carriers of non-alcoholic fatty liver disease <i>Emerson Iago Garcia e Silva, Sarah Emanuely Macedo Guedes, Bárbara Evelin de Souza Cunha, Marília Tokiko Oliveira Tomiya, Ana Monique David da Silva, Camilla Araújo de Brito</i>	132
CASE CLÍNICOS	Plasmacytoma-like as an infrequent manifestation of post-liver-transplant lymphoproliferative disorder <i>Andrés José Gómez Aldana, Mónica Lorena Tapias Mantilla, Daniela Cáceres, Rocío López, Rafael Andrade</i>	143
	Surgical treatment of complicated hydatid cyst with hepato-thoracic transit. Case report <i>Enrique Calcerrada Alises, Yilian Fundora Suárez, Manuel Luis Delgado Carrasco</i>	146
	Spontaneous bacterial peritonitis caused by <i>Raoultella planticola</i> – a rare case with literature review <i>Joana C Branco, Ana M Oliveira, David Horta, Jorge Reis</i>	150
	Ileon's leiomioma: a case report <i>Juan Carlos Urbina Rodríguez, Nadia Malpartida Beraún, Ítalo Jesús Álvarez Arangoitia, Wilder Ramos Castillo</i>	153
	Unusual case of oropharyngeal dysphagia: Forester's disease <i>Mariel Tacchi, Cecilia Curvale, Raúl Matanó, Rosa Ramos</i>	159
	Vedolizumab for ulcerative colitis in a liver transplant patient. First case report in Argentina <i>Pamela Ruth Daffra, Juan Andrés De Paula, María Josefina Etchevers, Ramiro Cruz González Sueyro, María Josefina Sobrero, Germán Luis Rainero, Franck Carbonnel, Mariano Martín Marcolongo</i>	162
REVIEW	Controversies and challenges in non-celiac gluten/wheat sensitivity <i>María Inés Pinto Sánchez, Elena F Verdú</i>	174

Causa inusual de shock hipovolémico

Adriana Carpineti, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima

Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):94

Recibido: 06/04/2018 / Aceptado: 12/10/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Caso clínico

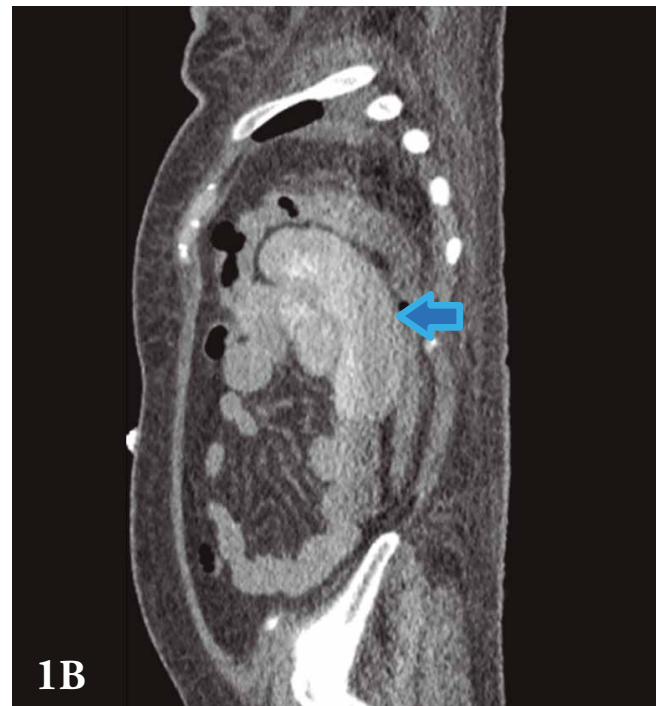
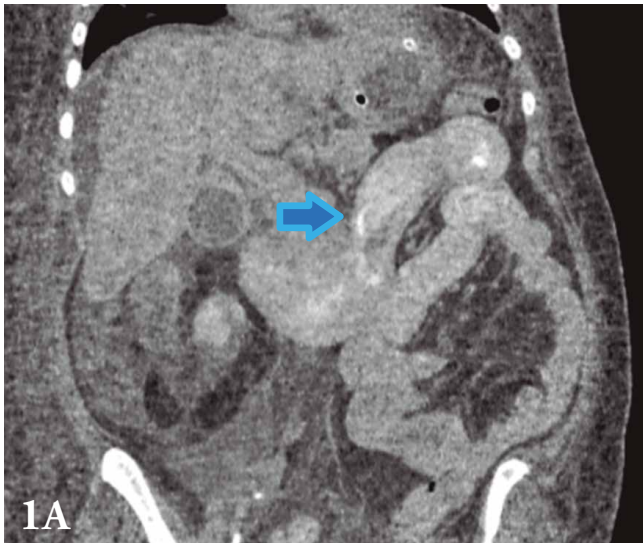
Paciente femenina de 55 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de chagas e insuficiencia renal crónica. Internada por ACV isquémico. Intercurre con dolor abdominal y melena. Laboratorio: tiempo de Quick: 80%, KPTT: 37. Evoluciona con shock hipovolémico.

Se realizan los siguientes estudios: VEDA: telangiectasias con sangrado duodenal activo.

Angiografía selectiva: obstrucción en el territorio de la arteria mesentérica superior.

Tomografía abdominal con contraste endovenoso: hiperdensidad de la pared intestinal, desde el duodeno hasta el ciego, con engrosamiento circunferencial mural con disminución de la luz intestinal (Figura 1).

Figura 1. TC de abdomen sin contraste, cortes coronal (1A) y sagital (1B): se observa engrosamiento circunferencial de las paredes del duodeno, asociado a hiperdensidad de las mismas, compatible con hematoma duodenal. Además, se observa la presencia de líquido libre perihepático e interasas.



Correspondencia: Adriana Carpineti
Pi y Margall 750. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 11-60066045
Correo electrónico: lilicarpineti@gmail.com

¿Cuál sería su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 183

Patología gástrica poco frecuente

Miguel Ramón Soria Alcívar,^{1, 2} Jorge Baquerizo-Burgos,¹ Roberto Oleas,¹ Carlos Robles-Medrandá¹

¹Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Omni Hospital.

²Universidad de Guayaquil, Guayaquil-Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):95

Recibido: 06/04/2018 / Aceptado: 26/10/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Abreviaturas

Ss: *Strongyloides stercoralis*.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 56 años que procede del área rural de Guayaquil, quien sin antecedentes patológicos personales ingresó por náuseas, vómitos alimentarios, diarrea y pérdida de peso de seis semanas de evolución. Examen físico: paciente con caquexia, IMC 16,7 (desnutrición II), abdomen blando y depresible. Laboratorio: leucocitos 9,000/mm³, neutrófilos 70%, eosinófilos 10%, linfocitos 20%, hemoglobina: 9 mg/dL, plaquetas 232,000/mm³, sodio: 124 meq/L, potasio 3,5 meq/L, HIV negativo, CEA: 2 ng/ml, CA 19-9: 20 U/ml, el resto de los exámenes normales. Se realizó una videoendoscopia alta: esófago y duodeno normales; estómago: falta de pliegues y ausencia de distensibilidad a pesar de la insuflación máxima, la mucosa antral con pérdida del patrón mucoso de aspecto engrosada, congestiva con deformación del píloro. Se tomaron múltiples biopsias; macroscópicamente se sospechó una linitis plástica (Figura 1). Sin embargo, la tomografía de abdomen contrastada no evidenciaba engrosamiento de la pared gástrica (Figura 2).

Figura 1. Endoscopia alta: falta de pliegues y ausencia de distensibilidad a pesar de la insuflación máxima; la mucosa antral muestra la pérdida del patrón mucoso, además de una mucosa congestiva y de aspecto engrosado con deformación del píloro.



Figura 2. Tomografía abdominal contrastada: las capas del estómago son normales, no engrosadas, con el resto de las estructuras sin alteraciones.



¿Cuál sería su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 184

Correspondencia: Miguel Ramón Soria Alcívar
Av. Abel Castillo y Av. Juan Tanca Marengo, Torre médica 1, Mezzanine 3. Guayaquil, Ecuador
Tel.: (593) 4210 9180 extensión 104
Correo electrónico: miguel.soriaa@ug.edu.ec

Gut Microbiota: characterization in some patients with active digestive disorders

Ileana Martínez-Cabrera,¹ Silvia Patricia Ortega-Moya,^{2,3} Margalida Calafat-Sard,⁴ Carlos Dolz-Abadía,^{3,4} Víctor José Asensio-Landa,³ Marco Bauzá-Thorbrügge,^{1,3} Jordi Oliver-Oliver,^{1,3,5,6} Carmen Hermida-Díaz,⁷ Francisco José García-Palmer^{1,3,5}

¹Grupo Metabolismo Energético y Nutrición, y IUNICS, Universitat de les Illes Balears.

²Hospital of Inca, Illes Balears.

³Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, edificio S. E-07120 Palma de Mallorca, Illes Balears.

⁴Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

⁵Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto Salud Carlos III, Madrid.

⁶Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, y IUNICS, Universitat de les Illes Balears.

⁷Venter Pharma S.L., Alcobendas, Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):96-109

Recibido: 13/04/2018 / Aceptado: 13/08/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Summary

Gut bacterial characterization could be a good criterion for prevention, diagnosis confirmation and monitoring of digestive diseases. **Aim.** To begin the first step for future establishment of the metagenomic methodology in Balearic healthy system for the characterization gut microbiota, in colorectal exploration of patients affected by bowel diseases. **Material and methods.** The bacteria were characterized in colorectal biopsy and brushing (healthy and inflamed regions) from the bowel by 16S rRNA gene V3-V4 regions and Nextera XT metagenomic techniques (Illumina). DNA was isolated by colonoscopy exploration from 10 subjects (20-75 years, both sex) who felt some symptoms of abdominal pain, diarrhea, episodic rectal bleeding. Gene libraries were prepared and sequenced for 451 bacterial genera. We evaluated the qualitative of food consumption as a complement. The results were analyzed by SPSS v.21. **Results.** Our results showed that the quality control of libraries and sequencing was adequate. There was great bacterial variability among

subjects and sampling areas. PCA obtained showed that, the microbiota of patients was clustered together by disease type and the bacteria diversity of No evidence of active pathology patients clustered closely to ulcerative colitis distribution. Our preliminaries results suggested that the colorectal exploration is not enough for a complete diagnosis and follow-up of treatments. **Conclusions.** The first step to establish gut microbiota metagenomic technology in our group allowed us to obtain bacteria genomic libraries by colonoscopy exploration; from patient with bowel diseases; according to Illumina requirements. Preliminary results will permit to introduce the methodology; increasing the subject number and samples and nutritional characterization.

Key words. Gut microbiota, ulcerative colitis, Crohn's disease, polyps, diverticula.

Microbiota intestinal: caracterización en casos de pacientes con trastornos digestivos activos

Resumen

La caracterización de la microbiota intestinal podría ser un buen criterio para la prevención, confirmación y seguimiento

Correspondencia: Ileana Martínez-Cabrera
Grupo Metabolismo Energético y Nutrición. Carretera de Valldemossa,
Palma, 07122, Ille Balears. Universitat de les Illes Balears, España.
Tel.: +34 622075746
Correo electrónico: ileanamart@gmail.com

de las enfermedades digestivas. **Objetivo.** Comenzar la primera etapa para el establecimiento futuro de la metodología metagenómica para la caracterización de la microbiota intestinal en el sistema sanitario balear, por exploración colonoscópica en pacientes con enfermedades intestinales. **Material y métodos.** Las bacterias aisladas de biopsia y cepillado (regiones sana e inflamada) fueron cuantificadas utilizando las técnicas metagenómicas 16S rRNA V3-V4 y Nextera XT (Illumina), usando ADN bacteriano de diez sujetos (20-75 años, de ambos sexos) con síntomas de problemas digestivos (diarreas, dolor abdominal y sangrado rectal). Las librerías genómicas fueron preparadas y secuenciadas para 451 géneros de bacterias. Se evaluó el consumo cualitativo nutricional como información complementaria. Los resultados se analizaron utilizando SPSS v21. **Resultados.** Nuestros resultados mostraron un adecuado control de calidad de las librerías y su secuenciación. El análisis de componente principal mostró que la diversidad bacteriana se distribuyó por tipo de enfermedad y la distribución de los pacientes sin patología activa estuvo estrechamente relacionada con colitis ulcerosa. Estos resultados preliminares sugieren que la exploración colorrectal no es suficiente para el diagnóstico y seguimiento de los tratamientos. **Conclusiones.** La primera etapa para el establecimiento en nuestro grupo de la tecnología metagenómica de microbiota intestinal permitió obtener librerías genómicas a partir de exploración colonoscópica de pacientes con enfermedades intestinales; de acuerdo con los requerimientos de Illumina y permitirán introducir la metodología, incrementando el número de sujetos y muestras y su caracterización nutricional.

Palabras claves. Microbiota intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pólipos, divertículos.

Society advances, the responsibility, stress, changes in nutritional patterns when the people move for different geographical situations or adapt to fast food, stop consuming local products or simply, do not pay attention to their possible predisposition to digestive diseases; these and others constitute risk factors for inflammatory digestive diseases linked not only to the genetic-hereditary component, but also to the lifestyle and the socio-economic situation.

Gut microbiota is associated to a large number of inflammatory and metabolic diseases. It is evidenced by supporting the important functional role of gut in maintaining individual health, in the body as a whole.¹

Most studies have suggested a great variability among

individuals² and among gastrointestinal tract areas in the same subject.³ *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria* are the most abundant phyla in the human bowel⁴⁻⁶ Although gut microbiota pattern differs among subjects, there is a functional “core” of bacteria that it is necessary for a normal human host’s metabolism, some of them are represented in rural and urban population around the world; for example: *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *cepa de R.*, *Alistipes*, *Collinsella*, *Parabacteroides* and *Bifidobacterium*.⁷

Massive 16S rRNA gene sequencing technology (Illumina platform) has allowed bacterial identification in complex samples without the bacteria isolation.⁸

In Majorca, gut bacterial characterisation of colorectal biopsies in a healthy group (61-76 years) and Crohn’s disease patients (20-64 years) were performed and the microbiome cores were compared.⁹

Some analysis in ulcerative colitis (UC) patients demonstrated the difference between the luminal and mucus gel microbiota in control and in UC groups, with no differences among colorectal regions. No correlation was found between regional inflammation and a breakdown in this spatial or bacterial diversity.³

The aim of our work was to begin the first step for the future establishment of the methodology (with the collaboration of research Balearic units) for the massive metagenomic characterization of gut microbiota, in colorectal exploration of patients affected by bowel diseases.

Material and methods

Subjects and samples

Subjects without intestinal inflammatory background attended for abdominal pain, diarrhea, mucus secretion and episodic rectal bleeding, at the moment of exploration. They had not taken anti-inflammatory, immunosuppressive and antibiotic drugs in the previous 3 months and were explored by colonoscopy. Clinical indication, colonoscopy and histopathological findings were the inclusion criteria (Table 1). Individuals were included in five small groups: No evidence of active pathology (NEAP) (n = 2), a subject with diverticula (Diver), ulcerative colitis (UC, n = 2), Crohn’s disease (CD, n = 2) and polyps (polyps, n = 3) to demonstrate quality control of procedures: DNA extraction, libraries preparation and fidelity in sequencing process.

Table 1. *Antecedents and exploration results (colonoscopy and histopathology analysis).*

Code	Group	Age (years)	Gender	Clinical indications	Colonoscopy exploration-histopathology
P1	Polyp	66	F	Chronic hepatitis, recurrent umbilical hernia. Abdominal pain.	A polyp in sigma (3-5 mm), tubule-villous adenoma.
P2	Polyp	70	F	Abdominal pain	Colon sessile 10 mm polyp without higher dysplasia degree.
P3	Polyp	61	M	Abdominal pain	A colon sessile polyp (3mm) and a semi-pedunculate 10 mm polyp with an adenomatous appearance. Some diverticula in sigma.
UC1	UC	21	M	The patient suffered painless episodic rectal bleeding at the onset of defecation, lasting 2-3 weeks, without alteration of the depositional rhythm, fever or abdominal pain.	Some aphtoid ulcers (with white halo erythematous) and lymphoid hyperplasia associated with ulcerative colitis.
UC2	UC	34	M	The patient has shown some symptoms with mucus secretion and blood in feces.	Inflammation extended to all studied areas (active colitis in colonic mucosa).
CD1	CD	31	M	Chronic diarrhea	Some stary ulcers with a fibrinous background, upholstered with mucopurulent exudates; there was evidence of preserved mucus secretion and loss of epitheliod surface in some fragments and intensive and diffuse inflammation with abundant eosinophils and polymorphonuclears neutrophils without cryptic bifurcations.
CD2	CD	61	F	Diarrhea and pain	An extensive affected mucosal area with some fragments (0,1-0,5 cm) of tubulovillous adenoma without high grade dysplasia, ileum mucosa and colon mucosa affected with mucus secretion, serrated adenoma sessile not dysplasia, some fragments with distorted cryptic architecture, with crypts of eosinophils, polymorphonuclear, neutrophils; not granulomes or cryptic abscesses, or malignances.
Diver	Diver	56	F	Abdominal pain Without an antibiotics treatment after the exploration	Diverticula in sigma.
NEAP1	NEAP	67	F	Pain associated to fat consumption, with episodes of rectal bleeding, constipation and bowel stools.	Normal. No inflammation.
NEAP2	NEAP	75	F	Digestive disorders with a history of diverticula, five years before, and frequent renal infections.	Normal. No inflammation.

Samples were collected after an overnight fast with bowel preparations using polyethylene glycol, a day before the analysis. All patients received a dose of anesthesia. Mucosal biopsies and brushing samples were taken at 10 cm from affected areas and healthy opposite areas in patients; and from area in subjects without affected mucosa (apparently healthy) by colonoscopy exploration. One biopsy was placed into a sterile, nuclease-free tube (2 mL, Brand) with 1.5 mL of buffer InhibitEX (QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit, QIAGEN) and one brush sample was placed in another sterile tube. Both were stirred and frozen at -20 °C. A biopsy sample was fixed for histopathological assessment and analyzed according to protocols of both hospitals (Hospital of Inca and Hospital Son Llàtzer). Table 1 shows the clinical indications, colonoscopy and histopathology results as inclusion criteria for subject selection. NEAP subjects had no evidences of active pathology.

Samples: Polyp group: -Pol1 [sample 1, healthy area brush (HABr); [sample 2, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 3, inflamed area brush (IABr)]; [sample 4, inflamed area brush (IABio)]. -Pol2 [sample 5, healthy area brush (HABr); [sample 6, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 7, inflamed area brush (IABr)]; [sample 8, inflamed area brush (IABio)]. -Pol3 [sample 15, healthy area brush (HABr); [sample 16, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 17, inflamed area brush (IABr)]; [sample 18, inflamed area brush (IABio)].

UC: -UC1 [sample 11, healthy area brush (HABr); [sample 12, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 13, inflamed area brush (IABr)]; [sample 14, inflamed area brush (IABio)]. -UC2 [sample 21, inflamed area brush (IABr)]; [sample 22, inflamed area brush (IABio)].

CD: -CD1 [sample 25, healthy area brush (HABr); [sample 26, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 27, inflamed area brush (IABr)]; [sample 28, inflamed area brush (IABio)]. -CD2 [sample 29, healthy area brush (HABr); [sample 30, healthy area biopsy (HABio)]; [sample 31, inflamed area brush (IABr)]; [sample 32, inflamed area biopsy (IABio)].

NEAP: -H1 [sample 9, healthy area brush (HABr); [sample 10, healthy area biopsy (HABio)]. -H2 [sample 23, healthy area brush (HABr); [sample 24, healthy area biopsy (HABio)].

Diverticula: -Diver1 [sample 19, healthy area brush (HABr); [sample 20, healthy area biopsy (HABio)].

Total Bacterial DNA extraction from samples

Bacterial DNA was extracted using the QIAamp®

DNA Stool for Pathogen Detection Method Mini Kit (QIAGEN, Spain). The procedure was similar to the one described by manufacturer Manual User, adjusted to the samples in 1.5 mL buffer InhibitEX. The volume was processed completely.

DNA samples were concentrated by Concentrator plus equipment (Eppendorf), at 45 °C, for 95 min, until reaching a final volume of 40 µL. The amount of DNA, previously diluted with 10 mM Tris-HCl pH 8.5, was evaluated by protocol of QuantiFluor dsDNA KIT (Promega).

Analysis of bacterial content were performed by Genomic Libraries techniques (Illumina platform).

Genomic libraries were performed and sequenced (variable V3 and V4 regions of the 16S rRNA gene), using Amplicon 16S and Nextera XT Metagenomic (tagmentation reaction) methodologies (Illumina). We included a positive control of bacterial DNA and water free of RNase/DNase as a negative control.

An account of the results was created in BaseSpace platform and a series of results analysis applications were accessed on the Illumina website: <http://www.illumina.com/index-d.html>. 16S Metagenomics application performed the taxonomic classification of generated 16S rRNA amplification readings, using an Illumina cured version of the Greengenes taxonomic database. The classification was performed using the Illumina 16S Metagenomic workflow, which was also available in the MiSeq Reporter software. We evaluated the quality control of libraries, according to the references of Illumina; sensibility by massive sequencing and precision between Amplicon 16S and Nextera XT Metagenomic.

Food consumption pattern

We elaborated a questionnaire according to the indications from Spanish Healthy Eating Guide,¹⁰ Norte and Ortiz;¹¹ using the criteria about the frequency of consumption for ten general groups (grain and derivate, vegetables, fruit, dairy products, meat, cold-processed meat, legumes, sweets, beverages, and diet variety);¹¹ by four days (including weekend), in the month before. Healthy Eating Index (HEI or IASE for Spain) was measured. The IASE categories (maximum score: 100) were: healthy feeding > 80, need-for-changes: 50-80, little healthy: ≤ 50.¹¹

Statistics analysis of results

Principal components analysis (PCA) and OTU (operational taxonomy unit) were applied to the DNA cop-

ies for 451 genera of bacteria, for the samples by platform Illumina (application 16S Metagenomics). Some graphics were obtained by SPSS v 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ethics Statement

Studies with human samples (biopsy and brush colorectal samples) were approved by the Ethics Committee of the Balearic Islands (IB3132/16 PI). Data about blood and urine biochemistry markers were proved by the medical researchers, according to the Protection Law of Data Use.

Results

Sensibility and precision of metagenomic method is difficult to demonstrate with a small number of samples or of subjects. However, if the size of fragments obtained as libraries are adequate and the percentage of reads identified is more than 95% (with lower variation coefficient than 3 %); there are some evidences that the results are correct.

Ten subjects with digestive disorders symptoms were analyzed by colonoscopy test, with 32 samples corresponding to different areas of the colon: NEAP (samples

of healthy area by biopsy and by brush); UC, CD, Diver and Polyps (samples of healthy area by biopsy and by brush, inflamed area by biopsy and by brush).

Libraries were performed by 16S Amplicon procedure, which generated rRNA fragments with mean size of 604 pb (as indicator of quality control) and an amount of 31 nM by (40 nM estimated by the fluorescent method); and by XT Nextera Metagenomic with a real concentration of 5.31 nM (5 nM estimated) and the size with 1.121 pb, with homogeneous picks detected by the Bioanalyzer technique. Taxonomy was evaluated using 16S Amplicon sequencing application by BaseSpace platform (Illumina), yielding 21.138.542 reads for genera level (a satisfactory percentage of reads identified: 96.65%, variation coefficient: 2.21%, value of cluster density $888 + 6 \text{ K/mm}^2$ and 12.11 Gbp). Therefore, the libraries preparation was secure for the next sequencing step. Sensibility observed in our system of samples (for 451 genera) was 30 genera detectable with more than 1% of abundance.

16S Amplicon analysis allowed identify points of similitude and difference by the taxonomy tree, (Figure 1) and PCA (Figure 2), based on abundance of classified operational taxonomic units (OTUs) presented in all samples as differential constellations; in each group.

Figura 1. Taxonomy tree 16S Amplicon analysis.

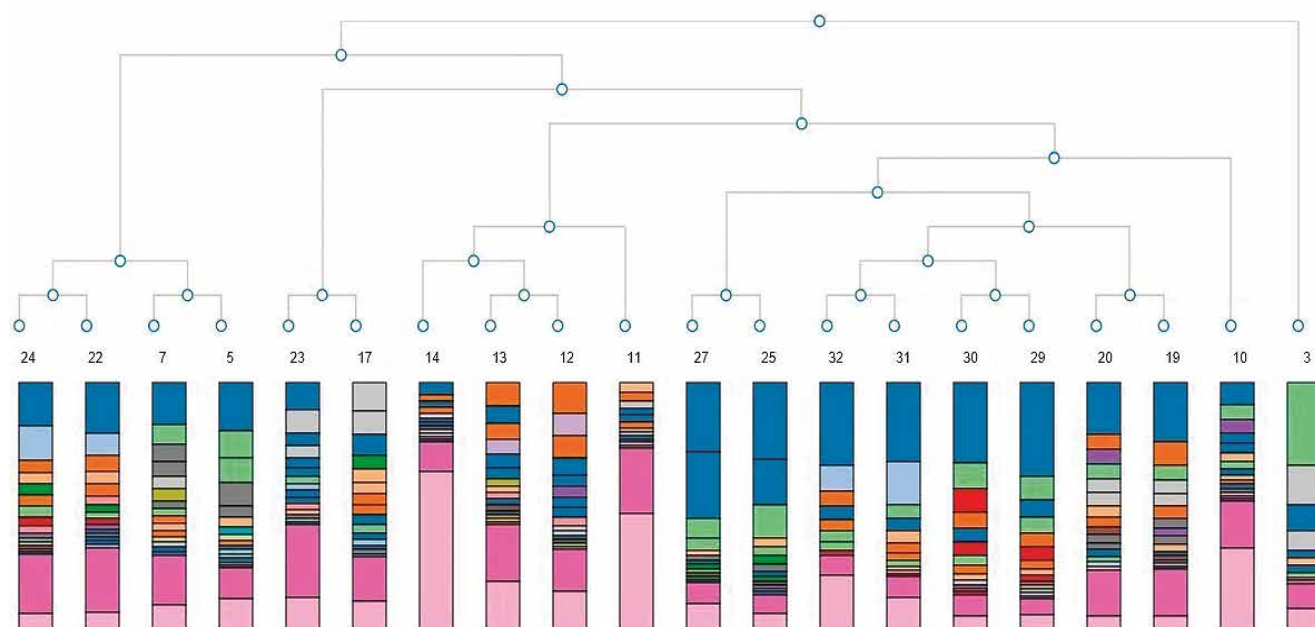
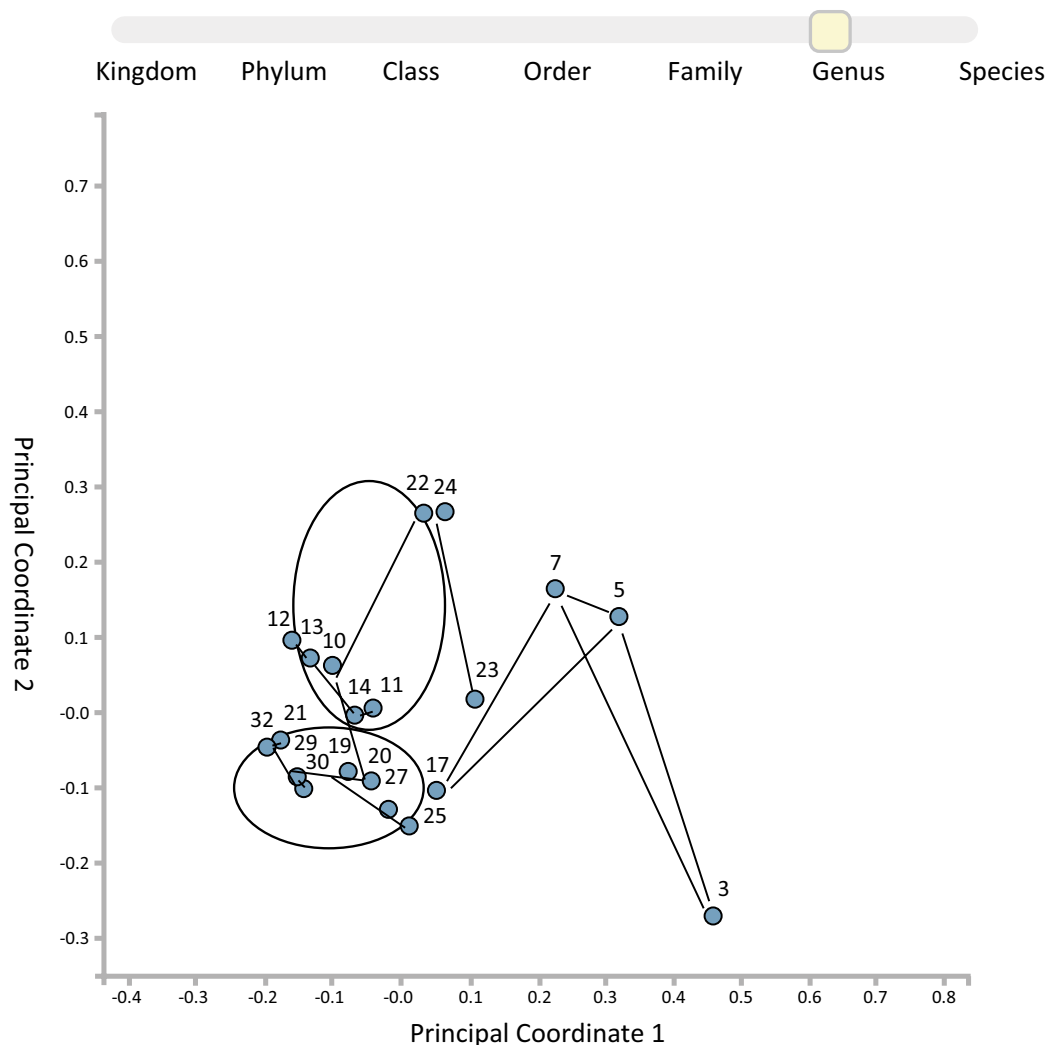


Figura 2. PCA of bacterial diversity by 16S Amplicon analysis.

UC samples were outside of CD and Polyps constellations, while samples of NEAP were included inside and in the limit of UC constellation.

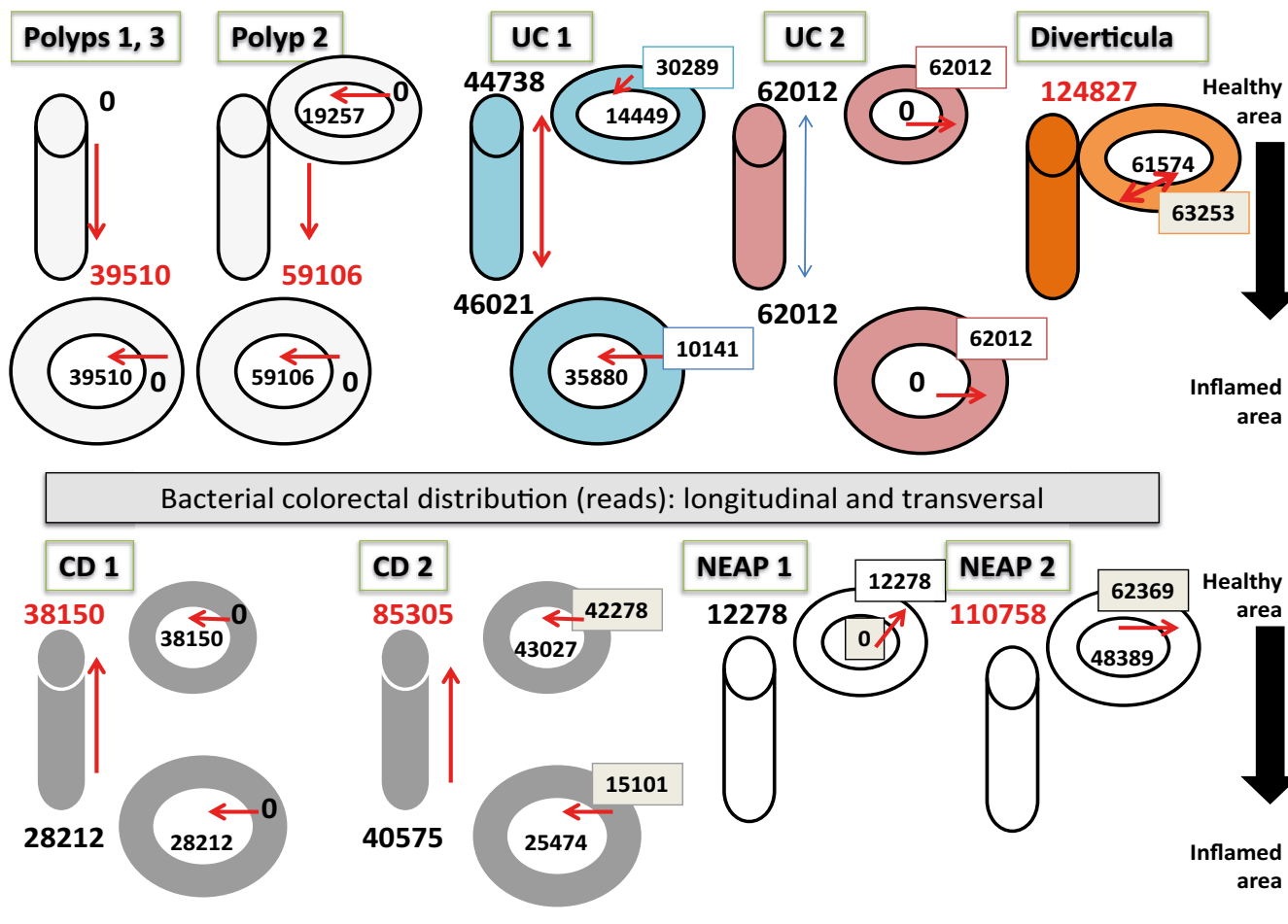
Although diverticula pathology is not classified as inflammatory disease, Diver samples were included inside CD constellation.

A possible hypothetic flow of bacterial amount was represented (mucosa-lumen and healthy area-inflamed area) (Figure 3). That proposed a comparative model of bacteria distribution in different areas in the same subject. According to the severity of the disease, bacteria were concentrated in the luminal inflamed area (both P1 and P3). The clinical description for patients showed (Table 1): P1 exhibited in addition polyps, chronic hepa-

titis; P3 showed a colon sessile polyp (3mm) and a semi-pedunculate 10 mm polyp with an adenomatous appearance and some diverticula in sigma. P2 showed a colon sessile 10 mm polyp without higher dysplasia degree, its bowel bacteria were concentrated in both healthy and inflamed in luminal areas.

Analysis in ulcerative colitis suggested an equal distribution of bacteria, in both areas, for two patients. The inflammation was detected by a colonoscopy test in the reduced inflamed zone of UC1. There were some aphtoid ulcers (with white halo erythematous) and lymphoid hyperplasia associated with ulcerative colitis. That behavior was specific to bacteria concentrated in luminal space (Figure 3).

Figura 3. Distribution of total bacteria in mucosa-lumen and healthy-inflamed area, referred to reads number.



However, UC2 presented an inflammation extended to all studied areas (active colitis in colonic mucosa) by a colonoscopy test (the patient has shown some symptoms with mucus secretion and blood in feces), which exhibited the highest bacterial distribution in all mucosal area and the lumen was not implicated (Figure 3).

Crohn’s disease model was particularly noticeable. Both patients had a directional flow out to inflamed areas, so the bacteria amount in the healthy area was double in size (in lumen for CD1 and distributed in both for CD2). Exploration showed CD1 had some starry ulcers with a fibrinous background, upholstered with mucopurulent exudates; there were evidences of preserved mucus secretion and loss of epitheliod surface in some fragments, diffuse inflammation with abundant eosinophils and polymorphonuclears neutrophils, without cryptic bifurcations. CD2 showed an extensive affected mucosal area with some fragments of tubulovillous adenoma; without high grade dysplasia; ileum mucosa and colon

mucosa affected with mucus secretion; serrated adenoma sessile not dysplasia; some fragments with distorted cryptic architecture, with crypts of eosinophils, polymorphonuclear, neutrophils; not granulomes or cryptic abscesses, or malignances.

The patient with diverticula had a bacterial diversity pattern similar to CD or included in the constellation of CD (Figure 2); but the bacterial amount was higher distributed in luminal and mucosal areas around the diverticula structure, seen in the flow model (Figure 3).

The NEAP subjects went to digestive medical assistance because both suffered pain associated to fat consumption, with episodes of rectal bleeding, constipation and bowel stools. Both subjects did not show gut inflammatory evidence by colonoscopy. The total bacteria amount in NEAP1 was 4-8 times less than Polyp, UC, CD groups; 10 times less than Diver and it was concentrated in mucosa area without perceptible distribution in luminal portion (Figure 3). Nevertheless; bacterial diver-

sity in NEAP1 (HABio) conformed to the UC pattern (sample 10, Figure 2); while NEAP2 was outperforming NEAP1 about 10 times higher levels of bacteria distributed in both areas (mucosa and luminal). NEAP2 diversity was in the border of UC (Figure 2).

Therefore, the Illumina platform showed that there were differences among subjects (Table 2). Our results indicated that there were bacterial abundance and diversity differences associated to mucosal areas and lumen, but the areas were in the same constellation, for the same group of patients.

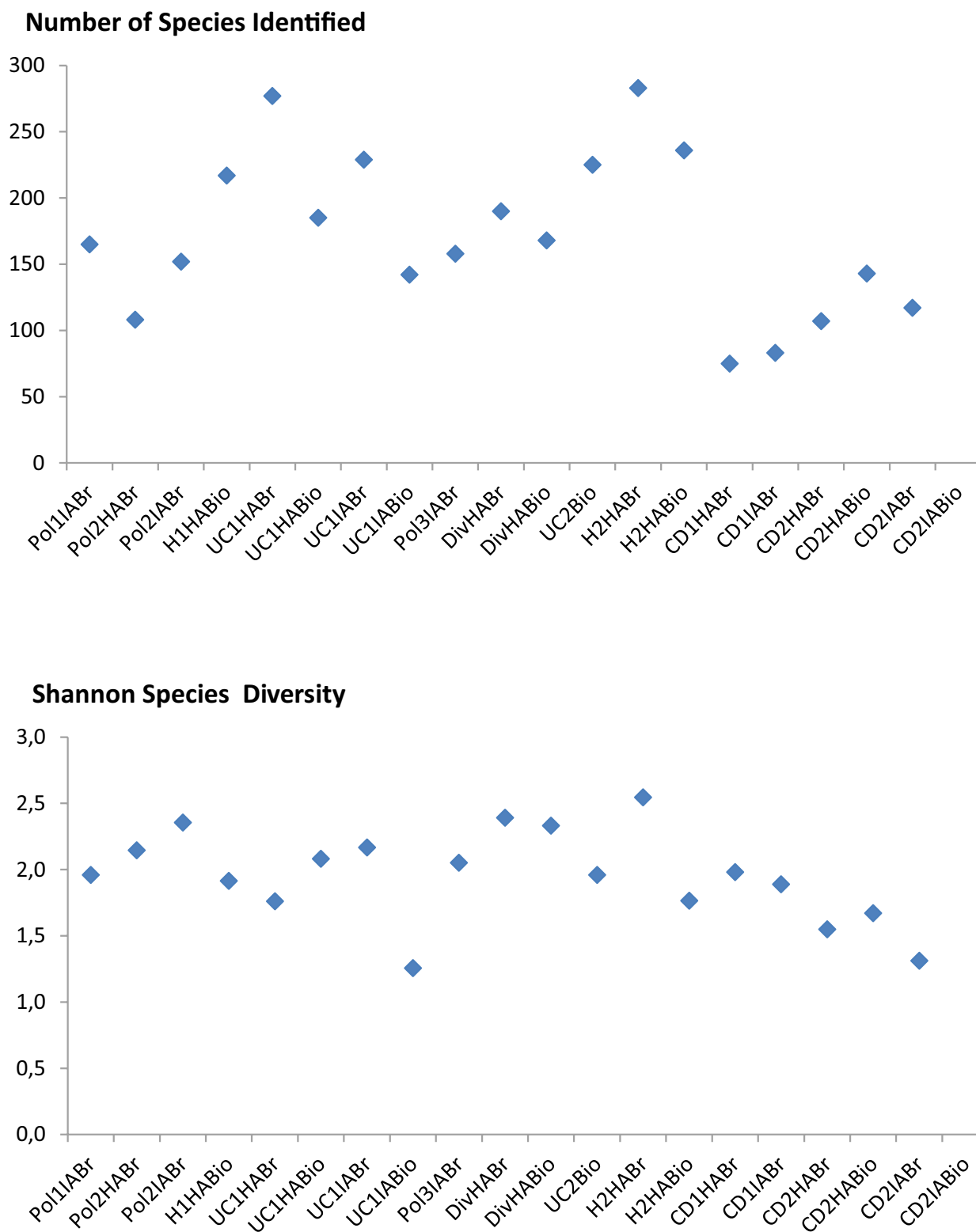
Although there was no correlation between Shannon's Index and the number of species identified (Pearson's correlation: $p = 0.062$); Figure 4 confirmed the major values of bacteria diversity (by Shannon's Index) had to the major number of species identified for NEAP subjects ($H2HABr > H2HABio > H1HABio$), containing the major number of genera represented (77 genera) at H2HABr.

Diversity was lowest in sample 14 (UC1 IABio), in CD2 IABr (sample 31) and IABio (sample 32), by Shannon's Index (1.257; 1.312; 1.239; respectively).

Table 2. Principal bacteria genera found in the samples, by 16S Metagenomics application and XT Nextera Metagenomic (correlation $r = 0.7 - 0.83$).

Genera	Percent (%)										
	P1Br	P2Br	P3Br	UC1Br	UC2HBr	CD1Br	CD2Br	CD2 HBr	Div1HBr	H1HBr	H2HBr
Bacteroides	20,2	26,8	23,1	29,7	30,3	66,2	44,4	49,9	30,5	34,8	35,1
Ruminococcus	39,9	12,9	5,7	4,7	6,5	16,7	7,4	11,6	8,4	2,5	6,2
Faecalibacterium	1	6,3	10	20	12,2	0,1	8,2	9,8	15,5	4,6	2
Escherichia	26,6	8,2	24,1	2,5	1,2	0,2	0,5	0,7	11,8	1,6	16,8
Blautia	4,9	4,2	11,6	5	6,8	3,1	7,5	4,7	5	9,1	4
Parabacteroides	0,2	19,1	2,8	1,7	2,7	2	1	1,4	7,4	3,8	1,3
Tepidibacter	0	0	0	0	9,7	0	19,9	1	0,2	0	3,4
Sutterella	0,4	1,2	1,2	1,4	2,9	1,3	0	0	3,7	11,1	2,1
Streptococcus	0,5	0	0,6	0,1	0,5	0,4	2,3	9,2	0,6	0,2	0,2
Oscillospira	0,2	1	0,8	7,6	1,8	0,4	0	0	0,4	1,9	1,5
Flavobacterium	0	1,5	0,3	3,2	4,1	0,2	0,3	0,4	0,5	2,1	2,7
Roseburia	0,2	0,7	1,6	4,1	2	2,5	0,5	0,1	1,2	1	1,6
Coprococcus	0	0	6,3	1,2	3,4	0,9	0,1	0,2	0,2	2,5	1
Clostridium	0	0,3	0,5	1	4,3	0,1	0,4	0,2	0,2	0,3	1,7
Prevotella	0	0	0,3	0	0,5	0	2,5	6,7	0	14,4	0,2
Eubacterium	0,8	5,2	0,1	3,7	0,4	0	0	0,1	0,6	0,1	0,2
Lachnospira	0	0	3,9	0,5	0,7	0	0	0	2	0,4	1,3
Odoribacter	0	3,5	0,1	0,7	0,9	0	0	0	0,1	1	0,3
Paraprevotella	0	0	0	0	1	3,4	0	0,1	0	0	0,4
Erysipelothrix	0,8	0,2	1,2	0,1	0,1	0,2	0,5	1,6	1,1	0	0,1
Bifidobacterium	0	0	1,2	4,6	0,2	0	0	0	0,4	0,2	0,6

Figura 4. Relationship between number of species identified and Shannon's Index (by Illumina platform).



MetaPhlan was applied to analyse XT Nextera Metagenomic products for four samples (Pol2IABr, UC1IABr, H2HABr, CD2HABr), which were carried out in the same sequencing cartridge with 16S Amplicon products, as a quality control criteria. Some sequences could not be read in 16S Amplicon products with appropriate sensitivity in samples 11 and 14 (UC1 HABr and UC1 IABio; pink color in Figure 1); when metagenomic fragments were applied together. Nevertheless, we propose it will be effective to use different sequencing cartridges for each type of sample (amplicon or metagenomic fragment) and the proposed correlation analysis. Table 2 shows the abundant genera in our samples. *Bacteroides* and *Ruminococcus* were more representative in CD1IBr, while *Faecalibacterium* was abundant in UC1IBr. *Ruminococcus* and *Escherichia* were evident in P1IBr.

Nutritional quality of the subjects

We elaborated some spreadsheets with the principal groups of foods consumed by the Majorca population (rural and urban population); according to the criteria of Food Composition Spanish Data Base (called BEDCA) for future application. In this work, we used high general groups from BEDCA and the criteria recommended by Norte and Ortiz¹¹ to express the nutritional quality as Healthy Eating Index (HEI).

Table 3 was organized including the characteristics of patients and the nutritional pattern. Results confirmed that the participants needed to modify their habitual diet; as increasing the consumption of vegetables, cereals and fruits; decreasing the intake of meat or increasing fish consumption. Figure 5 shows the total content of different genera with HEI.

Figura 5.

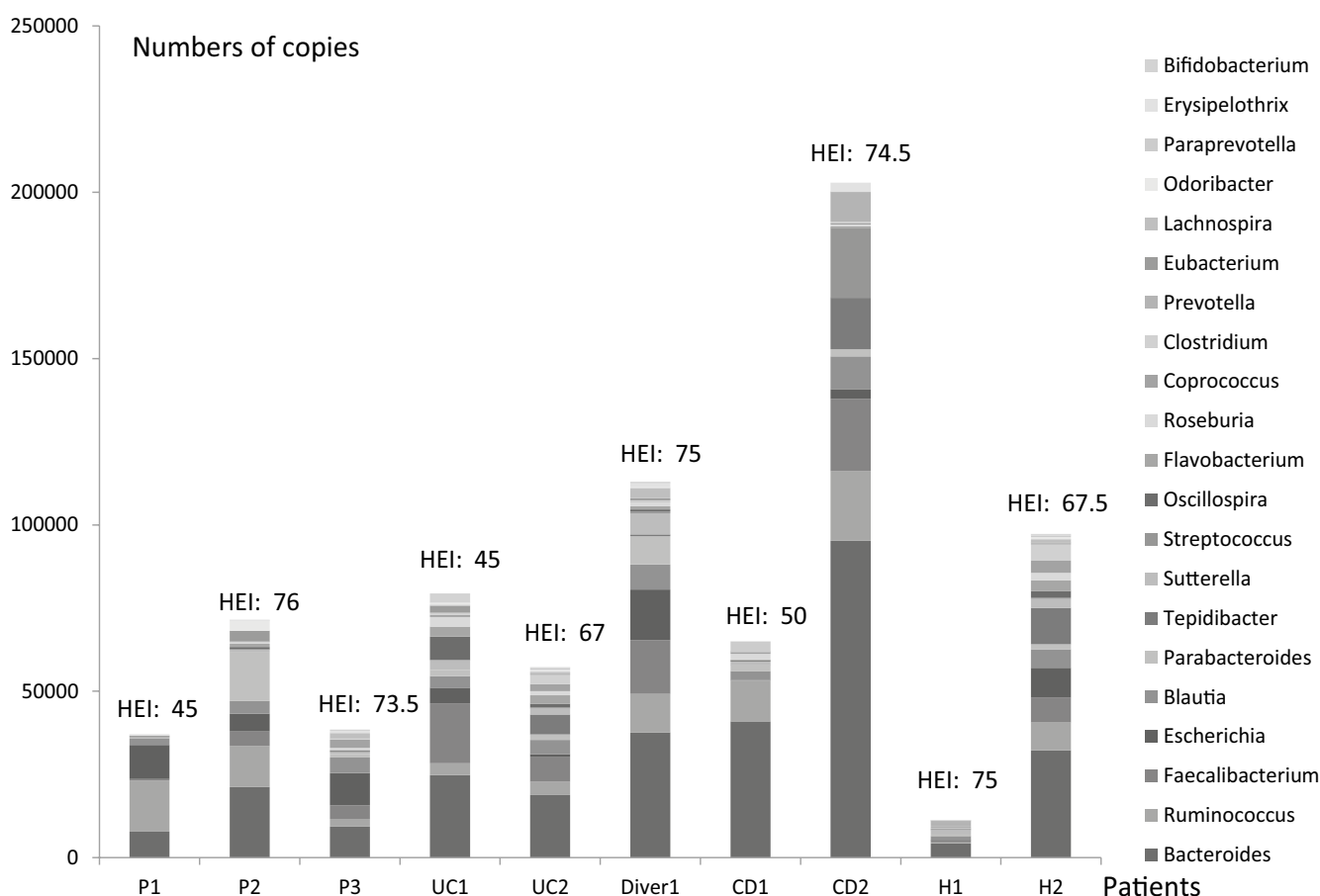












Table 3. Healthy Eating Index analysis and valuation of nutritional quality.

	Polyps			UC		CD		Divert.	Healthy	
	P 1 66 year woman, 160 cm, 75 Kg, Sedentary	P 2 70 year woman, 152 cm, 78 kg, Moderate	P 3 61 year man, 175 cm, 82 kg Moderate	UC 1 21 year man, 180 cm, 73 kg Active	UC 2 34 year man, 79 Kg, 184 cm. Active	CD 1 31 year man, 85 Kg, 183 cm Active	CD 2 61 year woman	Diver 1 56 year woman 76,5 Kg 150 cm	H 1 67 year woman 165 cm, 65 kg	H 2 75 year woman, antecedents diverticula Moderate
										
Cereals	F	F	F	No	D	O		D	F	F
Vegetables	No	O	F	No	D	F		F	F	F
Fruits	No	F	F	F	D	O		F	F	F
Milk deriv.	O	F	F	F	D	F		D	F	F
Meat	O	F	F	F	D	D		F	O	O
Legumes	No	F	F	No	D	No		O	F	F
Cold meats	No	No	O	F	F	O		F	No	F
Sweets	No	No	No	No	F	No		No	No	O
Soft drink	No	No	F	F	No	No		No	No	No
Spicy food	D	No	No	No	No	No		No	No	No
Healthy Eating Index (HEI)	45	76	73.5	45	67	50		75	75	67.5
Nutrition	Unhealthy food	Diet needs changes	Diet needs changes	Unhealthy food	Diet needs changes	Unhealthy food	—	Diet needs changes	Diet needs changes	Diet needs changes

(HEI: healthy range: > 80; Diet needs changes = 50 – 80; Unhealthy food ≤ 50)

The lower HEI values were characteristic in one of the patients, in all groups: P1 had higher level of *Ruminococcus* and *Escherichia*, UC1 had higher levels of *Bacteroides* and *Faecalibacterium*, CD1 had higher levels of *Bacteroides* and *Ruminococcus*, and H2 had higher levels of *Bacteroides* and *Escherichia*.

The abundance of *Prevotella* in H1 could be of important significance in the maintenance of higher values of HEI (Table 3, Figure 5).

Diver subject microbiota (HEI: 75) combined some abundance patterns: *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Escherichia* and additionally, *Blautia*, *Parabacteroides* and *Sutterella*.

Discussion

There is not a single cause that explains the origin of bowel inflammatory diseases. Acute outbreaks can be triggered by infections, non-steroidal anti-inflammatory drugs and stress. Internal/external environmental factors in the host and bacteria produce an anomalous inflammatory response that is perpetuated over time producing the disease.^{12, 13}

We took as a reference the results obtained by Lavelle et al.³ who demonstrated the interpersonal variability in luminal and mucosal areas, in gut for communities of bacteria, associated with ulcerative colitis. We could extend those analyses to Crohn's disease, polyps and patients affected by intestinal diverticula. Our study allowed the establishment of the methodology for collection of biopsy and brush samples, storage, isolation of bacterial DNA and library preparation. Our proportion solid sample: volume of extraction buffer was higher than the proportion used by Lavelle et al.,³ because we considered that it was better for the sterile manipulation by the sanitary collector. We processed the total sample which allowed the adequate amount of DNA for the library performances and the specimen was enough for sequencing the amplified and purified rRNA fragments.

We consider that two or three subjects in group were not enough to demonstrate the bacteria "core". However, there are some studies which have demonstrated there is not general pattern because of the individual difference: ... "Each person's microbiome has its own unique combination".² Interpersonal differences make it necessary to study case by case.

We did not consider to NEAP subjects as healthy; although the exploration was normal. In those cases, clinical indications could suggest an irritable bowel syndrome (IBS) without a clear mucosal damage. Some characteristics were detected in both subjects: the bacteria levels and diversity in H1 were lower than H2 (in lumen); and H1 had levels of *Escherichia* ten times lower than H2 (Table 2).

At the same times, *Prevotella* could be an important element in H1 for the control of *Bacteroides* and *Escherichia* levels. These mechanisms are known as inter-kingdom chemical sensing systems.¹⁴ *Prevotella* genus in rumen strains has been reported that the QS system AI-2 is induced by glucose;¹⁵ and traditional diets rich in plant polysaccharides are associated with its prevalence.¹⁶

Although diverticula pathology is not considered an inflammatory disease; sometimes, the researchers forget that the fact of changing in distribution and bacterial composition in mucosa, in epithelial barrier and blood flow could induce inflammatory and neuromuscular changes associated to gut diverticula disease.¹⁷

In the methodology proposed in this work, we recommend including polyps and diverticula pathologies and subjects with antecedents or predisposition to inflammatory diseases.

In our results, the lowest results of nutritional qualifiers (Table 3) were not in patients more affected, in each group of diseases. But this was a fact that the consumption patterns were not satisfactory. Norte and Ortiz¹¹ obtained a media punctuation of HEI (IASE) as 72.1 (n = 1603), for Balearic Island; so, that was one of those presented higher index of population with a food as little-healthy.

Every time, more institutions are added to the development of tests for gut microbiota characterization as a complementary tool to traditional diagnosis. Some platforms address taxonomic criteria to predict future infections by pathogens, to indicate treatments and recommend diet modifications. The cost of determinations is variable and it depends on the arm of the study. In such way, the platform uBiome (of the cheapest) has set a price for the study of \$89 by sample, (GutExplorer) a price of \$ 199 for a complete evaluation before and after a treatment (3 samples).

Other platforms have some ranges of price almost \$ 99 – 135 and \$ 349 – 399 (as American Gut, BIOHM, Day Two, THRYVE, and VIOME); depending of if it includes a nutritional valuation ([https:// rawlsmid.com](https://rawlsmid.com)).

We estimated a preliminary cost for the evaluation in concept of research objective by our system of evaluation

(58.5 €/sample). It will depend on the complexity of the samples, ability of the collector, the direct and indirect costs. In this way, if this methodology could be applied in our care centres, and establishing the criteria; in term of the trend of bacterial variability and nutritional styles; it would be possible to reduce the costs of the application.

Undoubtedly, the prevention is important because changes in healthy bacteria pattern are associated to epidemics as by *Clostridium difficile* in United States. The cost of a treatment with vancomicine 125 mg, by 10 days, is USD 1779 if the infection is not recidivist.¹⁹

The availability of the metagenomic technology as reference will be essential for the design and development of simple, rapid and economic complementary methods with colonoscopy test.

Conclusions

The first step to establish gut microbiota metagenomic technology in our group, allowed us to obtain bacteria genomic libraries by colonoscopy exploration, from patient with bowel diseases; according to Illumina requirements.

Preliminary results will permit to introduce the metagenomic methodology; increasing the subjects number and samples and their nutritional characterization.

Conflict-of-interest statement. No potential conflicts of interest.

Supporting. Department of Innovation, Interior and Justice, Government of Balearic Islands, Spain, for funding a Special Support (AAEE 27/2016).

Acknowledgments. To the memory of our professor Francisco José García-Palmer. We thank the Department of Innovation, Interior and Justice, Government of Balearic Islands, Spain, for funding a Special Support (AAEE 27/2016). We thank the volunteers for their participation. We thank Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica (FISABIO, Comunidad Valenciana), especially, Dr. Llàcia Martínez Priego and Dr. Giuseppe D'Auria; and Dr. Esther Castillo (Library Preparation Specialist, Illumina®, Spain) who contributed us with their experiences in "Library Curse" April 2016, Valencia, Spain. We thank Fundamental Biology Department and Grup de Metabolisme Energètic i Nutrició, University of Balearic Islands, Spain.

References

- Jandhyala M, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803.
- Kellman R. The microbiome diet. The scientifically proven way to restore your gut healthy and achieve permanent weight lost. Da Capo Lifelong Books, Boston 2014: 11-12.
- Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfe A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut* 2015; 64: 1553-1561.
- Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 107-114.
- Guarner F, Malagelada J. "Gut flora in health and disease". *Lancet* 2003; 361: 512-519.
- Beaugerie L, Petit JC. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18: 337-352.
- Dehingia M, Thangjam devi K, Talukdar NC, Talukdar R, Reddy N, Mande SS, Deka M, Khan MR. Gut bacterial diversity of the tribes of India and comparison with the worldwide data. *Scientific Reports* 2015; 5: 18563.
- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308.
- Vidal R, Ginard D, Khorrami S, Mora-Ruiz M, Muñoz R, Hermoso M, Díaz S, Cifuentes A, Orfila Alejandro, Roselló-Móra R. Crohn associated microbial communities associated to colonic mucosal biopsies in patients of the western Mediterranean. *Systematic and Applied Microbiology* 2015; 38: 442-452.
- Spanish Society of Community Nutrition. Spanish Healthy Eating Guide 2004. Available from: <http://www.nutricioncomunitaria.org/generica.jsp?tipo=docu&id=3>
- Norte A, Ortiz R. Calidad de la dieta española según el índice de alimentación saludable. *Nutr Hosp* 2011; 26: 330-336.
- Qin L, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
- Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *A Pediatr Contin* 2013; 11: 59-67.
- Pacheco AR, Curtis MM, Ritchie JM, Munera D, Waldor MK, Moreira CG, Sperandio V. Fructose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature* 2012; 492: 113-117.

15. Gorenc G, Lukas F, Avgustin G. Examination of ai-2 quorum sensing system in *Prevotella bryantii* and *Prevotella ruminicola*-like strains by using bioluminescence assay. *Acta Agriculturae Slovenica* 2007; 90: 107-113.
16. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108.
17. Quigley EM. Gut microbiota, inflammation and symptomatic diverticular disease. *New Insights into an Old and Neglected Disorder. J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 127-129.
18. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-13785.
19. Nelson R, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 3: CD004610.

Peritonitis bacteriana espontánea: agentes causales y resistencia antimicrobiana en pacientes cirróticos del Hospital Juárez de México

Andy Gabriel Rivera Flores, Scherezada María Isabel Mejía Loza, Nuria Pérez y López, Edgar Torres López, Mauricio Alejandro Oviedo Maglione, Felipe Zamarripa Dorsey

Servicio de Gastroenterología. Hospital Juárez de México. México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):110-118

Recibido: 23/04/2018 / Aceptado: 27/05/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

Los principales patógenos asociados a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) son *E. coli* (46%), *Streptococcus* (19%) y *Klebsiella* (9%) con buena respuesta al tratamiento con cefalosporinas en los Estados Unidos y en países europeos. Se ha registrado a nivel mundial un incremento de la resistencia antibiótica. **Objetivos.** Conocer los patógenos más frecuentes de PBE, determinar su respuesta al tratamiento convencional, la resistencia antimicrobiana y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes cirróticos con PBE. **Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal en pacientes cirróticos descompensados con PBE en el Hospital Juárez de México en el período entre marzo del 2016 y marzo de 2017. **Resultados.** Se incluyó a 68 pacientes adultos con PBE, de los cuales 36 eran mujeres (53%) y 32 hombres (47%), con una edad mediana de 52 años (44-60). El agente causal más frecuente fue *E. coli* y *E. coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE). El resultado de los antibiogramas muestra una alta resistencia (80-100%) al tratamiento con cefalosporinas de tercera genera-

ción y quinolonas. Además se encontró un 60% de patógenos multidroga resistente (MDR): *E. coli* BLEE 26%, y el resto cada uno con un 4% (*S. aureus* MRS, *Candida albicans*, *Sterotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putid*, *Serratia*, *Enterococos* resistentes a vancomicina (VRE)). Se documentó una mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con PBE MDR del 92% y 60% en PBE no MDR ($p = 0,03$). **Conclusiones.** El patógeno más frecuente fue *E. coli* y *E. coli* BLEE, con una resistencia del 80-100% al tratamiento recomendado como de primera línea en las guías internacionales. Por lo tanto, consideramos que en nuestra población el tratamiento de primera línea debe ser meropenem más vancomicina o linezolid.

Palabras claves. Peritonitis bacteriana espontánea, mortalidad, agentes causales, resistencia antimicrobiana.

Spontaneous bacterial peritonitis: pathogens and antibiotic resistance in cirrhotic patients at the Hospital Juárez de México

Summary

The principal pathogens associated with spontaneous bacterial peritonitis (PBE) are *E. coli* (46%) *Streptococcus* (19%) and *Klebsiella* (9%). Although there has been a worldwide increase in antibiotic resistance they still have a good response to treatment with third generation cephalosporins in the USA and Europe. **Objectives.** To identify the most frequent pathogens of spontaneous bacterial peritonitis (SBP), to determine its response to conventional treatment, antimicrobial resistance and intra-hospital mortality in decompensated

Correspondencia: Andy Gabriel Rivera Flores
Ahuehuetes 102, San Bartolo Atepehuacan, Gustavo a Madero.
Ciudad de México, México
Tel.: +52 155 17721399
Correo electrónico: andyrivera48@hotmail.com

cirrhotic patients with SBP. Materials and methods. A descriptive, prospective, cross-sectional study was performed in decompensated cirrhotic patients with SBP at the Hospital Juárez de México from March 2016 to March 2017. **Results.** It was included 68 adult patients with SBP. 36 were women (53%) and 32 men (47%), with a median age of 52 years (44-60). The most frequent causative agent was *E. coli* and *E. coli* beta - lactamase extended spectrum (ESBL). The result of susceptibility demonstrates a high resistance (80-100%) to treatment with third generation cephalosporins and quinolones. In addition, 60% of multidrug-resistant pathogens (MDR) were found: *E. coli* BLEE 26%, and the rest each with 4% (*S. Aureus* MRS, *Candida albicans*, *Sterotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putid*, *Serratia*, vancomycin - resistant Enterococci (VRE)). In-hospital mortality was documented in patients with MDR PBE of 92% and 60% in non-MDR PBE ($p = 0.03$). **Conclusions.** the most frequent pathogen was *E. coli* and *E. coli* BLEE with a resistance of 80-100% to the recommended first-line treatment in the international guidelines. That is why, we consider in our population meropenem plus vancomycin or linezolid as the first line treatment.

Key words. Spontaneous bacterial peritonitis, mortality, pathogens, antibiotic resistance.

Abreviaturas

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

SBP: spontaneous bacterial peritonitis.

PMN: polimorfonucleares.

MDR: multidroga resistente.

BGP: bacterias Gram positivas.

BGN: bacterias Gram negativas.

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente.

NASH: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

LRA: lesión renal aguda.

E. coli: *Escherichia coli*.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

S. aureus: *Staphylococcus aureus*.

VRE: Enterococos vancomicina resistente.

TMP-SX: trimetoprima-sulfametosazol.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección del líquido ascítico sin una causa intraabdominal conocida, con un recuento de polimorfonucleares (PMN) > 250 células/mm³ con cultivo positivo y PBE asociada a cuidados de salud: diagnóstico dentro de las 48 horas de admisión hospitalaria en pacientes que tuvieron contacto con el sistema de salud en los últimos 90 días.^{1,2} Se pre-

senta en el 2-3% de los pacientes ambulatorios y el 11% de los hospitalizados.³

Los síntomas más frecuentes de PBE son: fiebre (68%), alteración del estado mental (61%), dolor abdominal (46%), escalofríos, náuseas y vómito.⁴ Cabe recordar que el 30% de los pacientes con PBE son asintomáticos.⁵⁻⁷ Por esta razón a todo paciente cirrótico con ascitis admitido en el hospital, independientemente de su cuadro clínico, se le debe realizar una paracentesis diagnóstica con estudio citoquímico del líquido e introducir 10 ml de la muestra en un frasco de hemocultivo (estándar de oro) para aerobios y anaerobios. El cultivo convencional tiene una sensibilidad del 35% contra el 80% en los frascos de hemocultivo. Existe mayor sensibilidad y especificidad para la positividad de los cultivos con un valor de PMN mayor de 500. Las bacterias Gram positivas (BGP) tienen menos de 250 PMN comparadas con las bacterias Gram negativas (BGN), que tienen valores mayores de 250 PMN. La tinción Gram es raramente útil y no se recomienda.^{7,8}

En estudios realizados entre 1998 y 2012 se reporta las BGN en el 55%, siendo las más frecuentes: *E. coli* (33%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) y *Pseudomonas* (1%). Las BGP están en segundo lugar con 43%, siendo frecuentes: *Streptococcus* (15%), *Enterococcus* (9%), *Staphylococcus* (13%). Además, se reportaron bacterias muy raras como: *Listeria*, *Streptococcus bovis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Candida*, *Pasteurella multocida*, *Leclercia adecarboxylata*, *Salmonella paratyphi A*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus saccharolyticus*.⁹

El tratamiento recomendado son las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxina 2 g IV cada 8 horas, ceftriaxona 1-2 G IV cada 24 horas) y quinolonas (ciprofloxacino 400 mg IV cada 12 horas), sin embargo, hay un incremento en la resistencia de aproximadamente 23-44% y 38-50%, respectivamente. Hay estudios asiáticos que demuestran un incremento en las bacterias betalactamasas resistentes (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), no así en Europa, en donde se reporta una disminución de la resistencia antimicrobiana.^{10,11}

Objetivos

1. Conocer los patógenos causales de la PBE en pacientes cirróticos del Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.
2. Determinar si hay respuesta al tratamiento con cefalosporinas y resistencia antimicrobiana en pacientes cirróticos con PBE en nuestro medio.

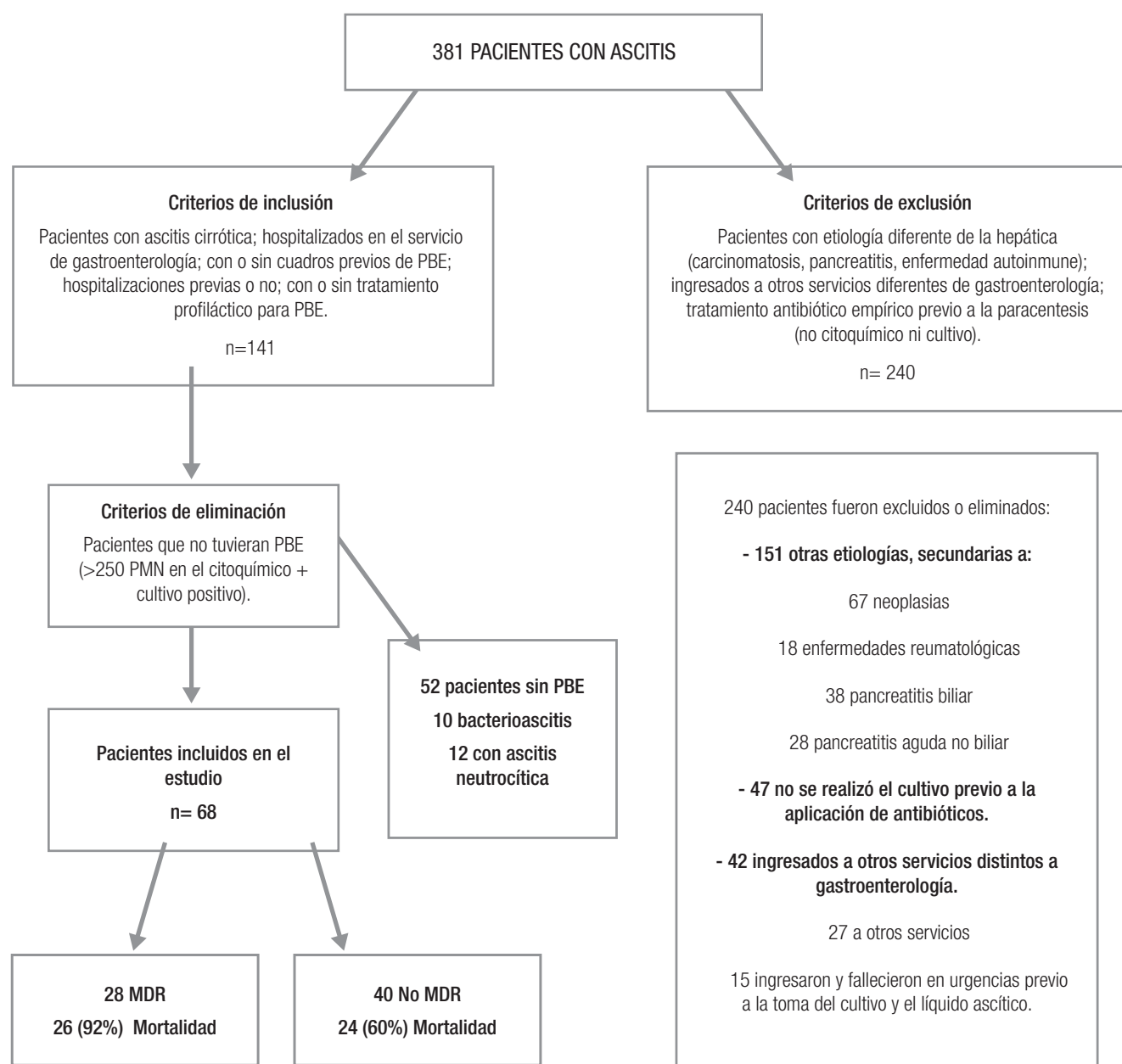
3. Exponer las comorbilidades que tenían estos pacientes.
4. Determinar la mortalidad durante su estancia intra-hospitalaria.

Material y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo y de corte transversal entre marzo de 2016 y marzo de 2017, realizado en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México, hospital universitario de tercer nivel. Se estudió a 68 pacientes con PBE que cumplieron con los crite-

rios de inclusión: pacientes con ascitis cirrótica; hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología; con o sin cuadros previos de PBE; hospitalizaciones previas o no; con o sin tratamiento profiláctico para PBE que tuvieran cultivo positivo y citoquímico con más de 250 PMN. Se excluyeron: pacientes con etiología diferente de la hepática (carcinomatosis, pancreatitis, enfermedad autoinmune); ingresados a otros servicios diferentes de Gastroenterología; tratamiento antibiótico empírico previo a la paracentesis (no citoquímico ni cultivo) (Figura 1).

Figura 1. Flujograma.



A todos los pacientes se les realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación), se determinaron las escalas pronósticas Meld Na y Child-Pugh, se tomó citoquímico (al ingreso y a las 48 horas), cultivo y antibiograma de líquido ascítico. Una vez realizado el protocolo se inició tratamiento en los pacientes con $> \text{PMN}$ de 250 cel/mm^3 con ceftriaxona 2 g IV cada 24 horas junto con albúmina 1,5 g/kg el primer día y 1g/kg el tercer día. Si a las 48-72 horas no había descenso del 25% de PMN o mejoría del cuadro clínico se consideró falla terapéutica y se cambió el esquema antibiótico de acuerdo con los resultados del cultivo de cada paciente o de forma empírica si el resultado se encontraba pendiente. Se determinó la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con PBE.

Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS V. 23. Los resultados fueron analizados con promedios y desviaciones estándar para variables cuantitativas, Chi cuadrado para establecer una asociación o dependencia de las variables analizadas considerando estadísticamente significativo si tenía un valor de $p < 0,05$.

El trabajo fue aceptado por el comité de ética y de ensayos clínicos. Todo paciente firmó un consentimiento informado de conformidad con el proyecto.

Resultados

En el período de tiempo establecido se estudió a 68 pacientes cirróticos descompensados con PBE, 36 mujeres (53%); edad mediana de 52 años (rango: 44-60). La media de Meld Na fue de 20 puntos, teniendo un estadio Child Pugh C el 74% de los pacientes; el 70 % tenían menos de dos comorbilidades y el 74% de los pacientes fallecieron intrahospitalariamente (Tabla 1).

El alcohol y el NASH fueron la etiología más frecuente en los pacientes con PBE (Tabla 2). El 96% de los pacientes con PBE tienen una comorbilidad asociada, la más frecuente fue la lesión renal aguda (LRA) en el 62% y 30% más de dos comorbilidades con una mortalidad intrahospitalaria del 70% (Tabla 3). De los factores de riesgo para PBE el único estadísticamente significativo con una $p = 0,03$ fue la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 4).

De los 68 cultivos positivos para PBE el agente causal más frecuente fue *E. coli* y *E. coli* BLEE con 26% cada uno; dentro los gérmenes MDR podemos encontrar: *E. coli* BLEE (26%), el resto cada una con un 4% (*S. aureus* MRS, *Candida albicans*, *Sterotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putid*, *Serratia*, *Enterococos vancomicina resistente* (VRE) (Tabla 5).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con PBE.

Variable	MDR	No MDR	n = 68	p
Género				
Hombres (%)	16 (57)	16 (40)	32 (47)	0,3
Mujeres (%)	12 (43)	24 (60)	36 (53)	0,3
Edad (años)	53	51	54	N/A
MELD NA	26	14	68	0,04
Child-Pugh				
B (%)	8 (29)	10 (25)	18 (26)	0,8
C (%)	20 (71)	30 (75)	50 (74)	0,8
> 2 co-morbilidades (%)	12 (42)	8 (30)	20 (30)	0,15
< 2 co-morbilidades (%)	16 (58)	32 (70)	48 (70)	0,15
Mortalidad intrahospitalaria (%)	26 (92)	24 (60)	50 (74)	0,03

Tabla 2. Comorbilidades asociadas en los pacientes con PBE.

PBE y comorbilidades asociadas	MDR	Mortalidad intrahospitalaria	No MDR	Mortalidad intrahospitalaria
1. LRA n (%)	10	8 (80)	20	14 (70)
2. Ninguna n (%)	2	2 (100)	2	0
3. NAC n (%)	0	0	2	0
4. IVU n (%)	0	0	8	4 (50)
5. EH + LRA + NAC n (%)	6	6 (100)	0	0
6. EH + HGIS n (%)	2	2 (100)	0	0
7. IVU + NAC n (%)	2	2 (100)	4	2 (50)
8. HGIS + LRA n (%)	0	0	2	2 (100)
9. Gastroenteritis n (%)	2	2 (100)	0	0
10. NAC + HGIS n (%)	2	2 (100)	0	0
11. NAC + IVU + LRA n (%)	0	0	2	2 (100)
12. LRA + NAC n (%)	2	2 (100)	0	0
Total de pacientes n (%)	28	26 (92)	40	24 (60)

Tabla 3. Etiología de la cirrosis y su correlación con PBE.

Variable	MDR	No MDR	n = 68
Alcohol	14	14	28
NASH	8	8	16
VHC	4	8	12
CBP	0	4	4
HAI	2	4	6
Criptogénica	0	2	2
Total	28	40	68

Tabla 4. Factores de riesgo para PBE MDR.

Variable n (%)	MDR (28)	No MDR (40)	n = 68	p
Tratamiento profiláctico para PBE	4 (14)	0	4 (5)	0,08
Ingreso hospitalario en los últimos 3 meses n (%)	16 (57)	10 (25)	26 (40)	0,05
PBE previa n (%)	24 (14)	4 (10)	20 (30)	0,7
Tratamiento con esteroides n (%)	2 (7)	0	2 (3)	0,2
Mortalidad Intrahospitalaria n (%)	26 (93)	24 (60)	50 (74)	0,03

Tabla 5. Gérmenes en PBE.

Variable	MDR	No MDR
Gérmenes	<i>E. coli</i> BLEE (18) <i>Staphylococcus aureus</i> MRS (2) <i>Candida albicans</i> (2)* <i>Sterotrophomonas maltophilia</i> (2)** <i>Pseudomonas putid</i> (2) <i>Serratia</i> (2)	<i>E. coli</i> (18) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (6) <i>Staphylococcus aureus</i> (4) <i>Klebsiella oxytoca</i> (2) <i>Staphylococcus hominis</i> (2) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus capitis</i> (2) <i>Streptococcus sanguinis</i> (2) <i>Streptococcus salivarius</i> (2)
Total	28	40

Fuente: Servicio de Bacteriología del Hospital Juárez de México.

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

*Tratamiento profiláctico con norfloxacin 400 mg vo cada día.

**Tratamiento con prednisona 10 mg vo cada día.

El resultado de los antibiogramas muestra una alta resistencia al tratamiento convencional con cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y penicilinas con un rango de 60-100% a pesar de no ser PBE MDR; encon-

trándose menor resistencia con TMP-SX, carbapenémicos, aminoglucósidos, daptomicina, linezolid o vancomicina (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Resistencia antimicrobiana en bacterias gram negativas.

Antibiótico	E. coli BLEE	E. coli	E. coli PPB
Amikacina (%)	0	1,1	0
Ceftriaxona (%)	100	79,9	100
Aztreonam (%)	---	79,9	---
Cefepime (%)	100	79,8	100
Cefotaxima (%) 100	60	60	
Ceftazidima (%)	100	79,7	100
Ciprofloxacina (%)	100	83,5	75
Ertapenem (%)	0	8,1	0
Imipenem (%)	0	5,9	100
Meropenem (%)	0	7	50
Piper/Tazo (%)	50	17	50
TMP-SX (%)	100	69,3	100

Tabla 7. Resistencia antimicrobiana en bacterias gram positivas.

Antibiótico	S. epidermidis	S. hominis	S. aureus
Ampicilina	----	----	92,5%
Clindamicina	71,9%	75,9%	54,3%
Daptomicina	----	----	0%
Gentamicina	41,6%	10,3%	3,2%
Linezolid	15,7%	3,4%	1,1%
Oxacilina	80,9%	72,4%	50%
Rifampicina	25,8%	31%	4,3%
Vancomicina	3,4%	3,4%	1,1%
TMP-SX	76,1%	82%	6,4%

Discusión

En México hay pocos estudios de resistencia antimicrobiana en PBE. En Latinoamérica, estudios realizados en Colombia, Cuba o Brasil reportan como el germen más frecuente la *Escherichia coli* (*E. coli*), con un porcentaje que va del 25 al 75%.¹²⁻¹⁴ En Europa y EE.UU. predominan en el 60% los BGN seguidos de BGP (22-30%) y hongos (6%). Llama la atención que a partir de 2009 se documenta un aumento en BGP y microorganismos multirresistentes asociado al uso de quinolonas como tratamiento profiláctico (ocasionando un aumento en la resistencia antimicrobiana y de BGP) y nosocomiales.

Los patógenos más frecuentemente aislados a partir del 2009 son: *Enterobacteriaceae productora de BLEE*, BGN no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) MRSA y ERV.^{15,16} Esta tendencia se observa en nuestro estudio, siendo los patógenos más frecuentes las BGN (*E. coli* 26%, *E. coli* BLEE 26%) y BGP (*S. aureus* 18%, MRSA 4%) con casos aislados de infecciones fúngicas (cándida 100%).

Hay una gran preocupación a nivel mundial por el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, que actualmente se ha asociado casi exclusivamente a PBE nosocomial; sin embargo, estos pacientes se encuentran en una zona gris por las infecciones asociadas a los cuidados de la salud cuya diferencia con las infecciones nosocomiales parece ser tenue en cuanto a la epidemiología y los resultados, ya que para ambas constituyen un factor de riesgo independiente para la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, la cual puede ascender hasta un 58,7% frente a la infección adquirida en la comunidad, que tiene una mortalidad reportada a 30 días del 37,3%.¹⁷⁻²⁰ Es por este motivo que se han realizado estudios de revisión sistemática en el 2017 que demuestran que el shock séptico asociado a PBE tiene mal pronóstico (mortalidad 80%).²¹ Llama la atención que en nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria en PBE MDR fue del 92% siendo estadísticamente significativo, como principal factor de riesgo el ingreso hospitalario 3 meses previos en un 57% sin ser estadísticamente significativo; sin embargo la mortalidad en PBE no MDR fue del 60%, por consiguiente en nuestro hospital la mortalidad es mucho mayor a la descrita en las diversas literaturas antes mencionadas, haciendo hincapié que tenemos un número pequeño de pacientes (68 cultivos para PBE).

Las comorbilidades asociadas a PBE en nuestro estudio fueron del 96%, siendo la más frecuente LRA, por consiguiente, es importante a futuro realizar estudios con PBE y comorbilidades ya que pueden influir en la mortalidad de estos pacientes.

La terapia antimicrobiana apropiada debe administrarse tan pronto como sea posible, la no administración apropiada aumenta la mortalidad hospitalaria 1,86 veces por hora.²² Desafortunadamente, incluso los protocolos de tratamiento dependen de los datos microbiológicos obsoletos que todavía apoyan el uso de cefalosporinas de tercera generación como primera línea terapéutica. En el 2013 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomendó diferentes opciones terapéuticas para PBE nosocomial, como piperacilina/tazobactam o meropenem más daptomicina. Concluyendo que las cefalosporinas de tercera generación tienen una baja cobertura antimicrobiana para su tratamiento y en zonas donde hay una alta prevalencia de VRE, MRSA o *E. coli* BLEE deben recibir tratamiento empírico de primera línea con altas dosis de daptomicina (8-12 mg/kg por 24 h) con meropenem (1 g/8 h) y un betalactámico activo contra MRSA. Al tener el resultado del cultivo se debe iniciar un esquema antimicrobiano con un espectro más estrecho (estrategia de desaceleración temprana).²³⁻²⁷ En Latinoamérica, un estudio realizado por el grupo GERMEN entre los años 2011 y 2013, en el cual se realizó cultivo de líquido ascítico en pacientes de UCI, no UCI, ambulatorios y urgencias, encontró un perfil de resistencia para cefalosporinas del 10%, quinolonas 30%, aminoglicosidos 16%, carbapenémicos 15% y TMP-SX 40%, llamando la atención la poca resistencia a clindamicina, oxacilina y tetraciclinas.^{27, 28} En nuestro estudio encontramos una alta resistencia (80-100%) a cefalosporinas, quinolonas y betalactámicos; coincidiendo con los datos expresados en las últimas revisiones europeas. Podríamos considerar que somos una zona de alta prevalencia de VRE, MRSA o *E. coli* BLEE; sin embargo, en nuestro hospital muchos pacientes a pesar de no ser MDR tuvieron mala respuesta al tratamiento convencional, por lo que sugerimos que el tratamiento de primera línea sea con carbapenémicos, vancomicina, linezolid, TMP-SX, fosfomicina para disminuir la mortalidad que es alta en nuestro medio.

Conclusión

En nuestros pacientes el patógeno más frecuente fue *E. coli* y *E. coli* BLEE con poca respuesta a las opciones terapéuticas recomendadas y una mortalidad elevada. Consideramos por nuestros resultados que el tratamiento de primera línea debe ser de amplio espectro con carbapenémicos y vancomicina o linezolid por la poca resistencia a estos y una segunda línea basada en TMP-SX o fosfomicina. Por lo anterior, consideramos que se debe revalorar las guías de tratamiento para PBE de acuerdo con cada institución y país además de realizar un estudio

multicéntrico para determinar la resistencia antimicrobiana en México y valorar el inicio de esquemas antibióticos más agresivos de manera empírica y así ofrecer una mejor sobrevida a estos pacientes.

Sostén económico o patrocinio. Ninguno.

Referencias

- Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 1971; 50: 161-197.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
- Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310.
- Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901.
- Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options. *P T* 2009; 34: 204-210.
- Jain P. Spontaneous bacterial peritonitis: few additional points. *World J Gastroenterol*: WJG 2009; 15: 5754-5755.
- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1-12.
- Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1116-1131.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal, syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
- Astencio Rodríguez G, Espinosa Rivera F, Sainz López SM, Castro Caballero K, Pomares Pérez YM. Peritonitis bacteriana espontánea en el paciente con cirrosis hepática. *Rev Cubana Med* 2010; 49: 248-362.
- Salinas Gómez DC. Caracterización clínica, citoquímica y microbiológica de pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana en la Fundación Cardioinfantil 2014. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/4987>
- Do Amaral Ferreira M, Bicca Thiele G, Marconcini ML, Dantas-Corrêa EB, Schiavon Lde L, Narciso-Schiavon JL. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis in southern Brazil. *Rev Col Gastroenterol* 2013; 28: 191-198.
- Bobadilla M, Sifuentes J, García-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2145-2147.
- Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, Passavanti MB, Aurilio C, Pace MC. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4654-4660.
- Fernández J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis* 2013; 2: 102-105.
- Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lamert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, García-Martínez R, Wendon J, Such J, Córdoba J, Sanyal A, García-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1116-1131.
- European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
- Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1230-1236.
- Solà E, Solà C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. *Liver Int* 2016; 36: 109-115.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, Ridola L, Attili AF, Venditti M. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 979-985.
- Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, Kumar A. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 747-757.
- Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653.
- Fiore M. Letter: the emergence of multi-drug resistant spontaneous bacterial peritonitis: a new challenge for the hepatologist? *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 944-945.
- Fiore M, Andreana L. The possible role of Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* antimicrobial agents in spontaneous bacterial peritonitis. *Infect Dis Rep* 2015; 7: 6286.
- Fiore M. Spontaneous bacterial peritonitis due to multidrug resistant bacteria: are the current guidelines outdated? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 731.
- Germen G. Programa de Vigilancia de Resistencia Bacteriana. Disponible en: <http://www.grupogermen.org/2013>.
- Lontos S, Grow PJ, Vaughan RB, Angus PW. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 23: 252-255.

Detection of *Helicobacter pylori* O, VacA and CagA antigens in the volunteers samples during a powerful solar flare on September 2017 having its effect throughout the next months

Yulia A Belaya,¹ Olga F Belaia,² Svetlana M Bystrova,¹ María S Vakhrameeva,¹ Elena V Volchkova,² Vladimir G Petrukhin,¹ Alexander V Pronin¹

¹Federal State Budget Institution Gamalei, National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the RF.

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the RF, Moscow, Russian Federation.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):119-125

Recibido: 24/04/2018 / Aceptado: 08/11/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Summary

Objectives. To detect *Helicobacter pylori* (Hp) LPS/O, VacA and CagA antigens in the volunteers' sample within the period of massive solar flare on September 2017 having its effect throughout the next months. **Material and methods.** Feces and saliva samples (350 tests) were taken from 11 symptom-free volunteers, median age: 34 years (range: 18-80) in the period of August to November 2017 for detecting Hp O, VacA and CagA antigens in the reaction of coagglutination (RCA) on glass slides and plates. Antigen frequency and titers were analyzed against daily solar activity, as expressed by Wolf sunspot numbers, and against solar flares occurred on September 2017. **Results.** A high synchronous increase in the incidence and intensity of detection of Hp LPS/O antigen in the RCA on glass and plates during the period of a powerful solar flare, and specific aftereffects were demonstrated for the consequent 1.5 months with LPS/O, VacA and CagA antigens cyclically varied in RCA on plates in both frequency and amplitude.

Key words. *Helicobacter pylori*, LPS, VacA, CagA, volunteers, solar activity, coagglutination.

Detección de antígenos O, VacA y CagA de *Helicobacter pylori* en voluntarios en el período de una llamarada potente en el Sol en septiembre de 2017 y los meses siguientes

Resumen

Objetivo. Detectar los antígenos del *Helicobacter pylori* (Hp) LPS/O, VacA y CagA en una muestra de voluntarios dentro del período de erupción solar masiva en septiembre de 2017 que tendrá su efecto durante los siguientes meses. **Material y métodos.** Desde agosto hasta noviembre de 2017 las muestras de heces y saliva (350 pruebas) de once voluntarios sin síntomas, edad mediana: 34 años, (rango: 18-80) fueron investigadas mediante la reacción de coaglutinación (RCA) en vidrio y planchetas para detectar los antígenos O, VacA y CagA de Hp en reacción de coaglutinación (RCA) en las placas de vidrio y planchetas. La frecuencia y los títulos de antígenos fueron comparados con los indicadores diarios de la actividad solar expresados como números de Wolf y con las llamaradas en el Sol en septiembre de 2017. **Resultados.** Se determinó un alto aumento sincrónico de la frecuencia e intensidad de detección de antígeno LPS/O de Hp en RCA en vidrio y planchetas en el período de una llamarada potente en el Sol y aumento subsecuente prolongado durante 1,5 meses de los niveles y cambios significativos de frecuencia y amplitud de las fluctuaciones cíclicas de los niveles de los antígenos LPS/O, VacA y CagA en RCA en planchetas.

Correspondencia: Yulia Aleksándrovna Belaya
Gamaleya Str. 18 Moscú 123098, Rusia.
Tel.: +7 (499) 193-30-01
Correo electrónico: belaya.ya2013@yandex.ru

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, LPS, VacA, CagA, voluntarios, actividad solar, coaglutinación.

Abbreviations

CagA: cytotoxin associated protein A (a pathogenicity island marker).

SA: solar activity.

Hp: *Helicobacter pylori*.

LPS: lipopolysaccharide.

RCA: reaction of coagglutination.

RCAglass: reaction of coagglutination on glass slides.

RCAplate: reaction of coagglutination on plates.

SC: solar cycle.

VacA: vacuolating toxin A.

If to look back on the 20th century, there were the events that demonstrated extensive solar activity (SA) effects inducing a great number of stroke and infraction cases, accidents caused by a human factor, multiple murder-suicide cases, and conflict situations occurred in large groups of people. All the above cases may be explained by complex SA interference on a human nervous system.^{1,4} Solar flares are capable to cause technical failures, as well (e.g. to disable antimissile defense systems, to shut down global high-frequency wireless communication facilities, to display aurora borealis, etc.).

Our previous 16-year prospective studies of the patients with gastrointestinal disturbances and healthy volunteers tested for the frequency occurrence of the basic *Helicobacter pylori* (*Hp*) antigens - i.e. LPS/O antigen, high molecular weight proteins (HMP), VacA and CagA in biological material - had shown high sensitivity of the antigen circulation to the varied events of solar activity. Cyclic and dynamic fluctuation of the antigens occurred within various time interval (daily, monthly, seasonal, annual fluctuations) were identified at the 23rd and 24th solar cycles. It was defined that cyclic fluctuations of an LPS/O antigen (specific antigen - human *Hp* infection levels), as well as VacA virulence factors (vacuolating toxin A antigen) and a CagA antigen (a pathogenicity island marker), are duly correlated with SA factors expressed in Wolf numbers.^{5,6}

It was shown that starting with 2014; despite of the assumption that the LPS/O antigen occurrence in *Hp* infected persons' feces samples is reduced, such antigen frequency remained at high level. Need to say, that very low

frequencies of occurrence of VacA and CagA antigens within circulating immune complexes (CIC) were, however, noted in blood serum and saliva samples since 2015. As a matter of facts, such behavior indicates an intensive persistent pathogen vital activity (reproduction and production of toxins) and immunity disturbances followed by low specific antibody production capacity and low immune complex-bound *Hp* antigens. This indicated the preservation of a critical situation regarding possible exacerbations of *Hp*-mediated gastrointestinal diseases.^{7,8}

The most powerful solar flare (class X 9.3) was on September 2017, as compared to the flares to have been seen in the last 12 years, as a result of coalescence of two large-scale solar spot groups.^{9,10} That flare eruption was monitored at the minimum of 24th solar cycle (SC), while such powerful flares ordinary occurs at the peak of 11-year SA. Unfortunately, the consequences of the September outbreak for life on Earth, cosmonauts and satellites in orbit cannot yet be predicted. The problem of solar flares that can affect *Hp* associated clinical course and chronic disease outcome had not been studied yet.

Objectives

To detect *Hp* LPS/O, VacA and CagA antigens in the volunteers' feces sample during a powerful solar flare on September 2017 having its effect throughout the next months.

Material and methods

The frequency of occurrence and the intensity of detection of specific LPS/O antigen in RCAslide, as well as LPS/O antigen and VacA and CagA antigens in RCAplates along with appropriate diagnostic agents¹¹⁻¹³ were found in feces and saliva samples (350 biological tests). A total of 11 asymptomatic volunteers, median age 34 years (range: 18-80) were repeatedly tested on August, September, October, and November, 2017. All volunteers gave informed consent and the study was approved by the local ethics committee.

For detecting *Hp* LPS/O antigen in RCAslides, feces samples were preliminary warmed up at 100 °C and clarified by centrifugation (2000 rpm for 30 minutes). As for O, VacA and CagA antigens tested in RCAplates, coprofiltrates were not warmed up. A detailed sample preparation and RCA procedure is described below.¹⁴

Hp antigen levels were analyzed against daily solar activity expressed by Wolf sunspot numbers and against solar flare activity calculated by NOAA⁹ and P. N. Leb-

edev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences (PIRAS)].¹⁰

Statistical data processing was carried out using parametric (Student's t-test) and nonparametric (χ -square) analysis methods and correlation analysis in Microsoft Word for Windows, Excel 2007, BioStat 2012 software. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

On testing coprofiltrates on August 2017 (i.e. prior to solar flares), an O-antigen in RCA slide and LPS/O, VacA, CagA antigens in RCA plate somewhat varied.

In September, against a background of a sharp rise in CA, expressed in Wolf numbers, and the appearance of a series of outbreaks on the Sun, a simultaneous increase in the frequency of occurrence and titers of the species O-antigen was established. The major O-antigen growth was identified in RCA slide on the 2nd-4th of September and the second less growth - on the 7th of September (Figure 1). No O-antigen was identified in RCA slide over the second ten-day period of September at low and zero SA values. As for the last decade, O-antigen was detected in RCA slide at minor solar activity and decreased with its decline. On the average, frequency of O-antigen occurrence in feces sample on RCA slides was 50% over the first ten-day period of September, but such occurrence went down (20.3%; $p \leq 0.05$) over the second and third ten-day period of September. In September, a reliable, direct, medium-strength correlation was found between the detection of "free" O-antigen in stool with daily solar activity expressed by Wolf sunspot numbers ($r = 0.47$, $p = 0.03$).

The significant growth of O-antigen was detected in RCA plates after the 5th of September even when no O-antigen was thereafter found in a glass slide (8-17 September) and the above level did not vary till the end of the month. It should be noted that O-antigen level in a RCA plates strongly fluctuated on September against low solar activity unlike that detected on August and was opposed in phase to the RCA slides O-antigen detection levels.

VacA antigen was not actually detected on August and over the first half of September, but it thereafter demonstrated its wavy progress over the last decade of September. CagA antigen in an RCA plates also went up within the same period synchronously with a VacA antigen.

O-antigen levels in RCA slides in feces samples were low on October against minor solar activity and the levels of all antigens in RCA plates in feces samples grew up over the second decade of October and in the end of the month so that, this tendency may be estimated as wavy-like pathogenic factors produced by a microbe throughout a long period (1.5-2 months) due to a series of SA flares at the beginning of September.

Occurrence of all antigens reduced in feces samples on November but their level was higher than on August (57% and 25% of antigen in RCA slides, $p \leq 0.05$).

Frequency of O-antigen occurrence in RCA slides in saliva samples on September significantly grew up within the period of increased solar activity (96 - 100%) and thereafter a zero level was detected within the next 7 days and to go up over the last decade of the month against minor SA increase. On September, LPS/O, VacA, CagA antigen levels detected in RCA plates in saliva samples were higher than those detected in feces samples and higher than those detected in saliva samples on August. Additionally, O-antigen followed higher VacA and CagA antigen levels were detected in saliva samples a week earlier than feces levels. In September, a reliable, direct, medium-strength correlation was found between the detection of "free" O-antigen in saliva with daily solar activity expressed by Wolf sunspot numbers ($r = 0.5$, $p = 0.02$).

On October, RCA slides and RCA plates O-antigen demonstrated higher levels and frequency in saliva samples than those in feces samples; but as for VacA and CagA antigen levels, they significantly went up.

Unlike October, all antigens showed low levels in saliva samples on November against minor solar activity when no solar flares occurred and some slight fluctuations were detected.

Average monthly O-antigen titers detected in RCA plates in feces samples on September demonstrated higher levels than on August (and much higher on October), but their levels dropped on November down to the level specified on August (Figure 2).

Average monthly VacA antigen levels detected in a RCA plates showed abrupt growth on September unlike August ($p \leq 0.05$), but thereafter their levels went down in 2 months.

Average monthly CagA antigen detected in an RCA plates showed the highest levels later (on October) unlike those demonstrated by VacA antigen.

Figura 1. Detection of O, VacA and CagA Hp antigens in feces of volunteers in comparison with solar activity in August-November 2017. Titer - the reaction titer in units: 1 = 1:4; 2 = 1:16; 3 = 1:64; 4 = 1:256; Wolf n. - Wolf numbers.

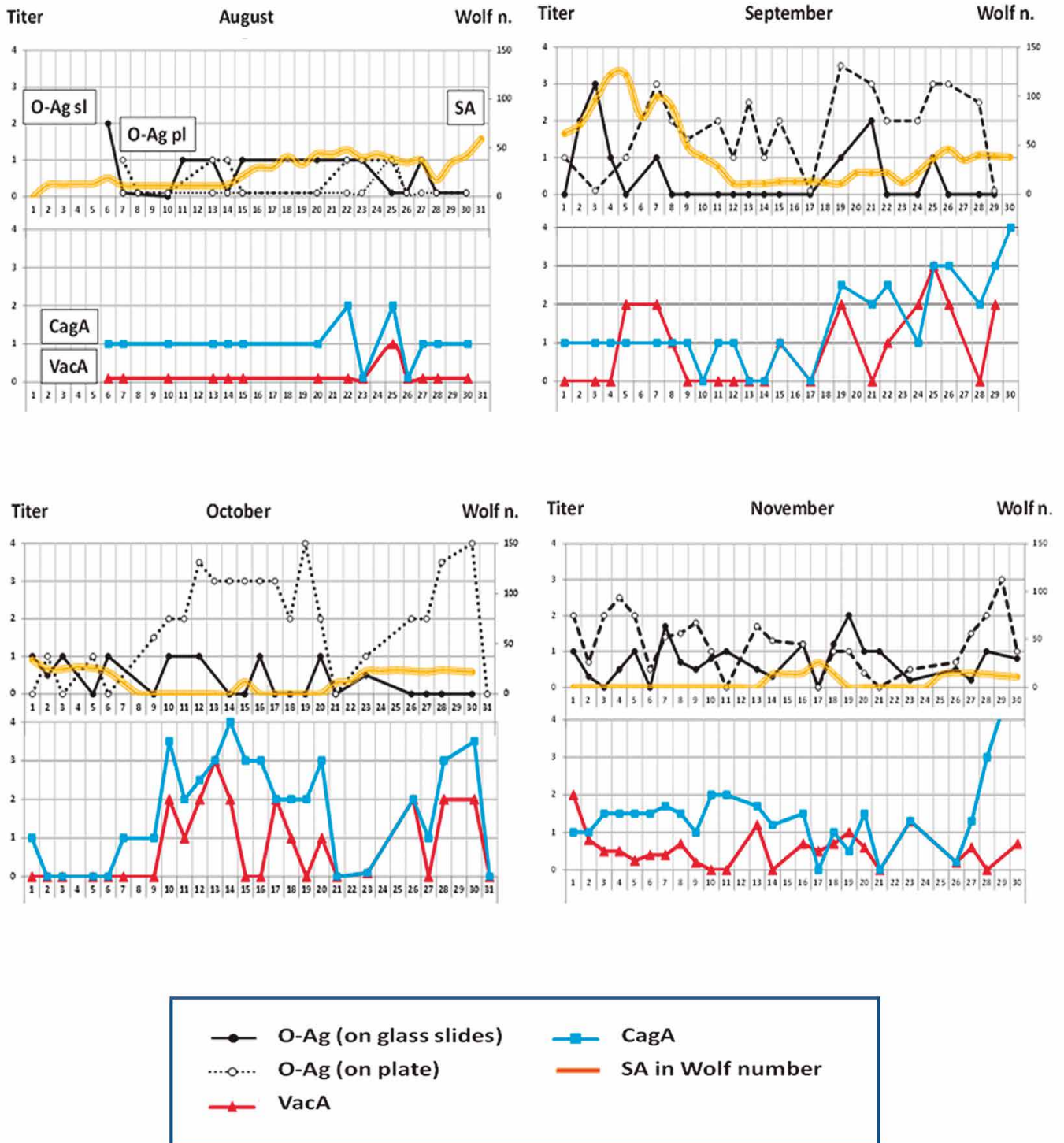
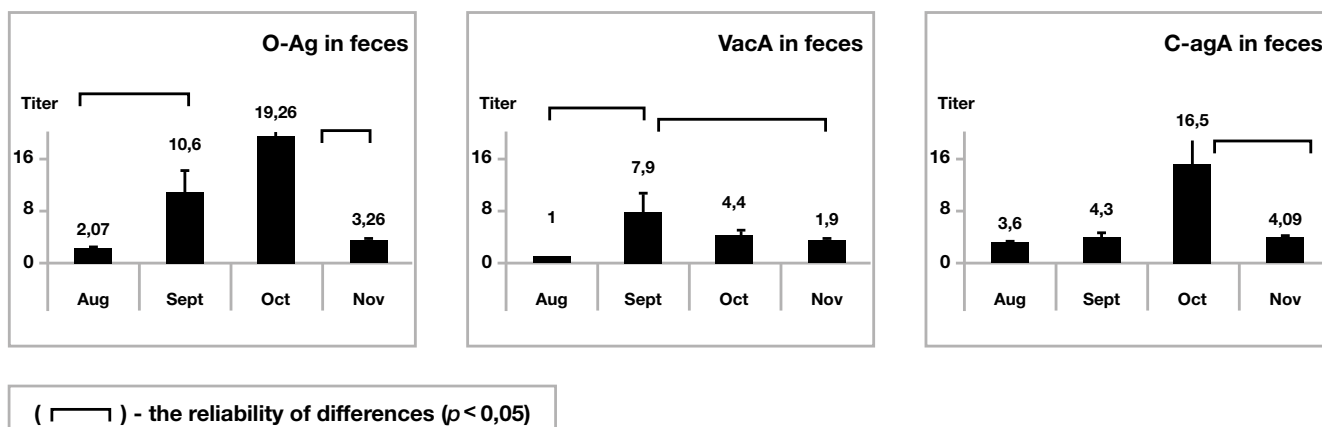


Figura 2. Average titres of O, VacA and CagA antigens in feces of volunteers in August–November 2017 in coagglutination reaction on immunological plates.



Discussion

Hp commonly cause gastro duodenal inflammatory diseases such as chronic gastritis and peptic ulcers and also is an important factor in gastric carcinogenesis.^{15, 16}

The previously obtained data made it possible to prove high *Hp* sensitivity, its vital activity, production of toxins, as well as microorganism response to any solar activity variations.^{6–8} As it is well known high solar activity can induce a great number of stroke and infraction cases, accidents caused by a human factor, multiple murder-suicide cases, and conflict situations occurred in large groups of people.^{1–4} The problem of solar flares that can affect *Hp* associated clinical cause and chronic disease outcome, *Hp* antigens detection dynamic range (O, VacA, CagA antigens) for diagnosing *Hp*-infected patients had not been studied yet.

As a result, this paper aimed to detect *Hp* LPS/O, VacA and CagA antigens in the volunteers' feces samples within the period of a massive solar flare eruption on September 2017, having its effect throughout the next months.

On carrying out studies, we came to our conclusion that frequency of the antigen occurrence within the solar activity period of September (as compared with August), significantly jumped up with *Hp* antigens in feces and saliva samples in the next 1.5 months (October).

As provided by the data obtained on September 2017, the previous information about high *Hp* sensitivity to SA and regular cyclic fluctuations of pathogenic antigens occurred synchronously with solar up and down activity, which was proved against the descending branch of the 24th solar cycle during the above extensive solar activity period followed by a massive solar flare.

Specific O-antigen levels detected in samples by RCA slides demonstrated extensive microbe vital activity to have been synchronously held over the first ten-day period of September with O-antigen levels in a glass slide sample reduced down to zero as affected by solar activity. Number, amplitude and duration of *Hp* antigen up-down cycles increased on September and did not vary for 1.5 months after solar fares occurred.

Dynamics of O-antigen circulation detected in samples by RCA slides is rather different from that of O-antigen circulation detected by PCA plates. Higher RCA slides O-antigen level indicates high concentration of “free” O-antigen due to microbial multiplication in its natural niche (i.e. stomach). Primarily, a great number of O-antigens detected on RCA slides were followed by low levels of O-antigen in biologic samples by RCA plates.

Taking into account the intended principles for detecting O-antigen on RCA slides and plates (warmed up

and native biomaterial samples respectively), it is possible to assume that specific excess O-antigen in immune complexes can be detected in native feces and saliva samples along with free O-antigen.

And taking into account of the long-term O-antigen detection procedure in native samples performed for approximately 1.5 months, it is possible to assume that free O-antigen can be transformed to another form to have less molecular weight and to possess high polystyrene adsorption capacity. Similar structures likely have VacA and CagA antigens detected on reaction plates.

However, it cannot be ruled out that biosubstrate *Hp* antigens detected on polystyrene plates are presented in microvesicles.¹⁷⁻²⁰ Positive dynamics of occurrence and O-antigen titers in RCA plates reflecting the behavior of free antigen which RCA slides levels come down can be detected during solar activity decay period and may be identified as transformation of an exciting agent to persistent one for adapting pathogen to unfavorable external and internal environments.

Any abrupt solar activity and massive flare occurred early September 2017, i.e. within the period of descending branch of the 24th solar cycle, may have adverse effect on *Hp* immunity and cause *Hp* aggravations and severe aftereffects (gastric ulcer, cancer). At the same time, such factors can enhance body protective functions maintaining them in active and operative conditions, which are very important in the periods of minimum solar activity between 11-year cycles.

Further monitoring procedures may be extremely important to study *Hp* chronic persistence performance in human body for improving aetiological diagnostics of this pathology, for evaluating treatment effectiveness and for forecasting any severe *Hp* aftereffects (gastric ulcer, cancer).

Authors contributions. *All authors participated equally in carrying out the work and the design of the article in print.*

Conflict of interest statement. *The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.*

Supporting. *Olga F. Belaia y Elena V. Volchkova recibieron el apoyo del "Proyecto de Excelencia Académica de Rusia 5-100".*

References

- Dikpati M, Cally PS, McIntosh SW, Heifetz E. The Origin of the "Seasons" in Space Weather. *Sci Rep* 2017; 7: 14750.
- Vencloviene J, Babarskiene R, Slapikas R, Sakalyte G. The association between phenomena on the sun, geomagnetic activity, meteorological variables, and cardiovascular characteristic of patients with myocardial infarction. *Int J Biometeorol* 2013; 57: 797-804.
- Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Oraevskii VN, El'kis NS. [Effects of solar activity on clinical pathology] [Article in Russian] *Klin Med (Mosk)* 1995; 73: 8-13.
- Samoylova NA, Shkilnyuk GG, Goncharova ZA, Stolyarov I.D. [The influence of solar and geomagnetic activity on the risk of multiple sclerosis (results of correlation and regression analysis)] [Article in Russian; Abstract available in Russian from the publisher] *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova* 2017; 117: 42-49.
- Belaya YA, Belaya OF, Petrukhin VG, Bystrova SM, Vakhrameeva MS, Cyclical fluctuations in the frequency of occurrence of *Helicobacter pylori* antigens in the long persistence in the body / "Results of science" Selected Works of the International symposium on fundamental and applied problems of science. Moscow: Russian Academy of Sciences 2013; V 3, Chapter 9: 146-157.
- Belaya YuA, Belaya OF, Petrukhin VG, Vakhrameeva MS, Bystrova SM, Pronin AV. Immunologic monitoring of *Helicobacter pylori* persistence in the organism. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol (Moscow)* 2015; 4: 106-112.
- Petrukhin VG, Belaya YA, Vakhrameeva MS, Belaya OF, Bystrova SM. *Helicobacter pylori* infection in patients with different age and in different years of solar activity. XII International Crimean conference "Cosmos and Biosphere", Alushta, Crimea, Russia. October 2-6, 2017: 146-149.
- Belaya YA, Belaya OF, Petrukhin VG, Bystrova SM, Vakhrameeva MS, Pronin AV. Increase of *Helicobacter pylori* infection and decrease in immunity in recent years. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017; 47: 126-130.
- NOAA. Solar and geomagnetic data. <http://www.solen.info/solar/indices.html>
- Laboratory of X-ray astronomy of the Sun LPI. <http://tesis.lebedev.ru/>
- Belaya YA, Belaya OF, Petrukhin VG. A method for producing diagnostic kit for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in coagglutination reaction. Patent RUS 2186394.
- Belaya YF, Sheklakova LA, Vakhrameeva MS, Zhukhovitskiĭ VG, Petrukhin VG, Belaya YuA. Production of recombinant fragment of VacA protein and development of non-invasive method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Mol Gen Mikrobiol Virusol. Moscow "Meditsina"* 2005; 1: 32-35.
- Belaya YA, Vakhrameeva MS, Belaya YF, Belaya OF, Petrukhin VG. A method for producing a test system for the determination of protein antigens of cytotoxin-associated proteins of *Helicobacter pylori* in biological material of infected individuals in coagglutination reaction. Patent RUS N° 2232989.
- Belaya OF, Cherkasov VL, Belaya YA, Bystrova SM, Tseneva GY, Vyalbe EV. Coagglutination reaction at infectious diseases. Guidelines. Moscow 1990: 1-12.

15. Miller GG, Mukhachev AY, Bykovsk AF. Interconnection between cell micro-vesicular transport and pathogens persistence in vitro and in vivo. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol (Moscow)* 2015; 4: 63-70.
16. Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 385-399.
17. Mullaney E, Brown PA, Smith SM, Botting CH, Yamaoka YY, Terres AM, Kelleher DP, Windle HJ. Proteomic and functional characterization of the outer membrane vesicles from the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Proteomics Clin Appl* 2009; 3: 785-796.
18. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, Buzas K, Casal E, Cappello F, Carvalho J, Colás E, Cordeiro-da Silva A, Fais S, Falcon-Perez JM, Ghobrial IM, Giebel B, Gimona M, Graner M, Gursel I, Gursel M, Heegaard NH, Hendrix A, Kierulf P, Kokubun K, Kosanovic M, Kralj-Iglic V, Krämer-Albers EM, Laitinen S, Lässer C, Lener T, Ligeti E, Linē A, Lipps G, Llorente A, Lötvall J, Manček-Keber M, Marcilla A, Mittelbrunn M, Nazarenko I, Nolte-'t Hoen EN, Nyman TA, O'Driscoll L, Olivan M, Oliveira C, Pállinger É, Del Portillo HA, Reventós J, Rigau M, Rohde E, Sammar M, Sánchez-Madrid F, Santarém N, Schallmoser K, Ostefeld MS, Stoorvogel W, Stukelj R, Van der Grein SG, Vasconcelos MH, Wauben MH, De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27066.
19. Chitcholtan K, Hampton MB, Keenan JI. Outer membrane vesicles enhance the carcinogenic potential of *Helicobacter pylori*. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2400-2405.
20. Ismail S, Hampton MB, Keenan JI. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles modulate proliferation and interleukin-8 production by gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2003; 71: 5670-5675.

Manifestaciones digestivas inflamatorias en enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad

María Daniela Neder,¹ Mónica Contreras,¹ Gabriela Wede,¹ Mariela Antoniska,¹ Laura Pérez,² Adrea Bosaleh,³ Matias Oleastro,² Liliana Sasson¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Hepatología.

² Servicio de Inmunología y Reumatología.

³ Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Nacional de Pediatría SAMIC, Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):126-131

Recibido: 31/05/2018 / Aceptado: 13/07/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que afecta la función de los fagocitos y predispone a desarrollar infecciones bacterianas o micóticas recurrentes y manifestaciones inflamatorias. El compromiso digestivo es habitual y puede ser la primera manifestación clínica. **Objetivos.** Describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC observados en un hospital pediátrico de alta complejidad. **Material y métodos.** Desde 1987 hasta

2015 se diagnosticó a 65 pacientes con EGC, se realizó un estudio retrospectivo en el que se recolectaron datos de las historias clínicas, partes endoscópicas e informes histológicos, estos últimos revisados por un patólogo experto. **Resultados.** Se observó compromiso digestivo en 17 pacientes (25,7%). La diarrea crónica fue el síntoma más frecuente. El 25% debutó con enfermedad perianal al inicio y 41% la presentó durante la evolución de la enfermedad. El hallazgo endoscópico más frecuente fue la presencia de úlceras aftoides en colon (39%). El diagnóstico histológico fue de colitis crónica con presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia en el 56%. No hubo mortalidad asociada al compromiso digestivo. **Conclusión.** El compromiso gastrointestinal inflamatorio es habitual en la EGC. La enfermedad perianal y el compromiso colónico son las manifestaciones digestivas más frecuentes. La evaluación endoscópica con toma de biopsias múltiples, aún en ausencia de lesiones macroscópicas, cumple un rol importante en el diagnóstico del compromiso gastrointestinal de la EGC dado que pacientes con enfermedad perianal pueden presentar compromiso de otros sectores del tubo digestivo.

Correspondencia: María Daniela Neder
Combate de los Pozos 1881 (C.P.: 1245AAM). Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 54 11 41226000 interno 6229
Correo electrónico: nederdaniela@gmail.com

Palabras claves. Enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad perianal.

Chronic Granulomatous Disease and Gastrointestinal Involvement in Children Experience at a Tertiary Children's Hospital

Summary

Chronic Granulomatous Disease (CGD) is a rare primary immunodeficiency in which phagocytes are unable to do their function and predisposes patients to recurrent infection and inflammatory complications. The gastrointestinal involvement is a common feature in CGD and may be present at the beginning of the disease. Objectives. To describe gastrointestinal symptoms, endoscopic and histopathology features in patients with CGD treated at a tertiary pediatric hospital. Material and methods. From 1987 to 2015, 65 patients were diagnosed with CGD, it was conducted a retrospective study and health records, endoscopic reports and histopathology reports, this last ones reviewed by an expert pathologist. Results. Gastrointestinal involvement was found in 17 patients (25,7%). Chronic diarrhea was the main symptom. The most common endoscopic finding was the aphthoid ulcers in the colon (39%). Perianal disease was found in 25% of patients at the beginning of the disease and 41% presented it during the evolution of the disease. Histopathological diagnosis was chronic colitis with pigmented macrophages in the 56% of the patients. There was no mortality associated with digestive commitment. Conclusion. The inflammatory gastrointestinal involvement is a common feature in CGD. Perianal abscesses with fistulizing disease and colonic involvement are the most frequent gastrointestinal manifestations. The endoscopic evaluation with multiple biopsies, even without evident lesions is important to arrive at correct diagnosis of gastrointestinal commitment in CGD since in patients with perianal disease other gastrointestinal site can be affected.

Key words. *Chronic granulomatous disease, inflammatory bowel diseases, colitis, perianal disease.*

Abreviaturas

EGC: enfermedad granulomatosa crónica.

NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa.

RIOs: radicales intermediarios de oxígeno.

LASID: Sociedad Latinoamericana de Inmunología.

NBT: prueba de nitro blue tetrazolio.

DHR: prueba de dihidrorodamina.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria, específicamente un defecto en la capacidad microbicida de los fagocitos. Su incidencia es estimada en alrededor de 1 en 200.000 nacimientos. La enfermedad se genera por mutaciones en alguno de los genes que codifican para las diferentes proteínas del complejo enzimático denominado nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (*NADPH oxidasa*). La forma de herencia puede ser ligada al cromosoma X, en la mayoría de los pacientes, o autosómica recesiva.¹⁻³ La *NADPH oxidasa* produce radicales intermediarios de oxígeno (RIOs) en los fagocitos activados ("mediante el estallido respiratorio"). Estos RIOs tienen capacidad microbicida generando la eliminación de patógenos fagocitados. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los cinco años de edad.^{1,4} Las principales manifestaciones clínicas son infecciosas, como la linfadenitis, neumonías, osteomielitis y sepsis, y/o inflamatorias.⁵

Las manifestaciones gastrointestinales suelen presentarse antes de los cinco años de edad y pueden ser la manifestación inicial. El compromiso puede ser infeccioso o inflamatorio, afectando cualquier sitio del tubo digestivo. La presencia de granulomas que comprometen en profundidad la mucosa y la submucosa puede encontrarse en el tracto gastrointestinal superior e inferior. Se presenta como una obstrucción del tracto de salida gástrico, suboclusión intestinal, dolor abdominal crónico, diarrea crónica secundaria a colitis granulomatosa, fisuras y fistulas perianales, y también pueden observarse, con menor frecuencia, trastornos motores esofágicos.^{2,4}

La videoendoscopia cumple un rol importante en la evaluación diagnóstica de aquellos pacientes con EGC y manifestaciones digestivas. Es fundamental para realizar diagnósticos diferenciales, evaluar la extensión y el grado de compromiso. Khangura y col. realizaron 211 endoscopías en 78 pacientes con EGC, y observaron que la afectación del tracto gastrointestinal superior era similar en frecuencia que el inferior. El compromiso gástrico incluyó lesiones como un patrón fino de la mucosa de encaje, islotes de mucosa descolorida con palidez y eritema y erosiones irregulares. Las úlceras gástricas eran superficiales con forma de hendidura. En cuanto al compromiso duodenal vieron que varía desde eritema y atrofia vellositaria hasta erosiones y úlceras. En la afectación colónica observaron que la severidad disminuía desde el ano hacia el ciego, el compromiso habitualmente era parcheado con lesiones tipo eritema, con pérdida de patrón vascular hasta úlceras de diferentes características, al igual que lo reportado por otras series.⁶

Los hallazgos histológicos son muy similares a la enfermedad de Crohn. Se puede observar tanto inflamación aguda como crónica, generalmente transmural. Los granulomas se encuentran aproximadamente en el 50% de los pacientes y suelen ser alargados, mal definidos y pueden observarse, además, macrófagos pigmentados en la lámina propia.⁵ Son tan similares las características endoscópicas e histobiológicas a la enfermedad de Crohn que Brooke E. Rosenbaum y col reportaron que en la EGC hay un aumento de los linfocitos CD68 en las biopsias evaluadas, lo cual orientaría a su diferenciación.⁷

El tratamiento de las manifestaciones digestivas inflamatorias se basa en la corticoterapia. En algunos casos es necesario iniciar tratamiento con mesalazina y/o inmunomoduladores.^{2, 5} Los antiTNF no estarían dentro de la línea terapéutica debido al aumento del riesgo de infecciones.^{1, 8}

La cirugía tiene algún rol en aquellos pacientes con colitis severa que no responden al tratamiento, en enfermedad perianal y en aquellos pacientes que presentaron estenosis en algún tramo del tubo digestivo.⁹

En los últimos años, el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras alogénico abrió una alternativa curativa para los pacientes con esta inmunodeficiencia permitiendo curar o mejorar su condición inflamatoria.⁸

La Sociedad Latinoamericana de Inmunología (LASID) publicó los datos de un registro de pacientes incluidos entre 2012 y 2014. Se reportaron datos clínicos, demográficos y genéticos.⁹ La información sobre el compromiso digestivo en nuestra población es limitada por lo que nos propusimos realizar este estudio cuyo objetivo fue describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC seguidos en el Hospital Nacional de Pediatría SAMIC, Juan P. Garrahan.

Objetivos

Describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC seguidos en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se obtuvieron datos de las historias clínicas de 66 pacientes con diagnóstico de EGC entre 1987 y 2015. El 17 (25,7%) cumplieron con los criterios de inclusión. El 97,7% de los pacientes eran de género masculino. El diagnóstico

de EGC se basó en las siguientes pruebas: inicialmente prueba de NBT (prueba de nitro blue tetrazolio) y luego prueba de DHR (prueba de dihidrorodamina). En la mayoría de los casos se confirmaron mutaciones deletéreas mediante secuenciación genómica en alguno de los genes involucrados en la NADHP oxidasa. Se seleccionó a aquellos pacientes que presentaron síntomas digestivos, habiéndose descartado previamente un cuadro infeccioso. Se recolectaron los datos clínicos, los endoscópicos y los histológicos.

Se definió el compromiso gastrointestinal según la presencia de los siguientes síntomas: dolor abdominal persistente sin otra causa que lo determine, diarrea crónica con o sin sangre con estudios infectológicos en materia fecal negativos, oclusión intestinal y lesiones perianales como abscesos y fístulas. No se incluyeron en este análisis aquellos pacientes con compromiso hepático.

Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en una planilla de Excel. En el análisis estadístico, para las variables continuas se aplicaron medidas de resumen y dispersión según su distribución. Las variables categóricas se resumieron como proporciones o porcentajes. Los datos fueron analizados con el Software R Studio. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período de estudio, 17 (25,7%) de los pacientes con EGC cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de la edad al momento del diagnóstico de EGC fue de 15 meses (rango: 8-96) y la mediana de edad al momento de la primera manifestación digestiva fue de 24 meses (rango: 1,6-244). En 6 de los 17 pacientes, el síntoma digestivo precedió al diagnóstico de EGC. Dentro de las manifestaciones digestivas iniciales, la diarrea crónica fue el síntoma más frecuente, afectando a 10 pacientes (58%), de los cuales 4 presentaron sangrado en sus deposiciones. Otras manifestaciones digestivas iniciales fueron la enfermedad perianal con abscesos y fístulas (4 pacientes), dolor abdominal (1 paciente) y un cuadro suboclusivo (1 paciente). Uno de los pacientes presentó a los 3 meses de edad un cuadro de abdomen agudo quirúrgico con diagnóstico postoperatorio de divertículo de Meckel perforado y anatomía patológica compatible con enteritis granulomatosa. Posterior a esto, inició un cuadro de gastroenteritis severa que requirió internación y evolucionó luego con enfermedad perianal.

Durante la evolución de la EGC 13 pacientes presentaron otras manifestaciones digestivas diferentes de las iniciales, siendo la enfermedad perianal recurrente la más frecuente.⁸

En 12 de los 17 pacientes se realizó la evaluación endoscópica al momento de presentar la primera manifestación digestiva (4/12 previo al diagnóstico de EGC). Dicha evaluación consistió en una videoendoscopia alta y una videocolonoscopia con biopsias tanto en los casos de diarrea crónica con/sin sangre como en enfermedad perianal. En cuanto a los informes endoscópicos, el colon fue el segmento comprometido con mayor frecuencia, observándose úlceras aftoideas (4 pacientes), hiperplasia nodular linfoidea (4 pacientes) y pérdida de patrón vascular en 1 paciente. En las endoscopías digestivas altas, 2 de los pacientes presentaron imágenes en duodeno compatibles con enteropatía, 2 evidenciaron erosiones en estómago y en 2 pacientes la evaluación endoscópica alta y baja fue normal.

Los hallazgos histológicos en el tubo digestivo superior correspondieron a atrofia vellositaria en 2 de los pacientes. En estos se descartó enfermedad celíaca a través del dosaje de anticuerpos en sangre: antitrasglutaminasa IgA, EMA-IgG y anti gliadina-IgA. Todos tuvieron dos de los anticuerpos negativos. El hallazgo histológico más frecuente en el tubo digestivo inferior fue la colitis crónica activa asociada a la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia (7 pacientes) y en 3 de ellos, la presencia de granulomas. El compromiso histológico en colon estuvo presente en 2 pacientes con endoscopia digestiva normal.

Con respecto al tratamiento, 5 de los pacientes que presentaron diarrea crónica con biopsias compatibles con colitis crónica o enteropatía fueron interpretados como una enfermedad inflamatoria intestinal *like*. Cuatro pacientes recibieron inicialmente mesalazina asociada a corticoides sistémicos con buena respuesta clínica. La duración del tratamiento esteroideo fue de 1-3 meses según el caso, y el tiempo de duración del tratamiento con mesalazina fue más prolongado. Ninguno requirió inmunomodulación. En cuanto al compromiso perianal (abscesos y fistulas), el tratamiento instaurado fue antibióticoterapia sistémica en cada episodio, con buena respuesta clínica. Solo a dos de los pacientes se les realizó una intervención quirúrgica para drenaje de un absceso.

Hasta el momento de finalización de este estudio, ningún paciente fue sometido a trasplante de células hematopoyéticas y no se observó mortalidad por compromiso digestivo.

Discusión

La EGC es una enfermedad hereditaria. En la mayoría de los pacientes la herencia es ligada al X. Su prevalencia se estima en 1/200.000.⁹ En Latinoamérica, específicamente en la Argentina, no contamos con datos de prevalencia. En el registro de LASID se incluyó a 71 pacientes con diagnóstico genético de EGC; la Argentina y Brasil son los países que aportaron mayor porcentaje de pacientes (36% y 39%, respectivamente).⁹ La EGC es una inmunodeficiencia primaria que afecta la función microbicida de los fagocitos, predisponiendo a padecer infecciones, habitualmente severas, bacterianas y fúngicas; y una respuesta inflamatoria alterada con formación de granulomas. El compromiso infeccioso habitualmente afecta el aparato respiratorio, los ganglios linfáticos, el hígado, el sistema óseo y la piel, mientras que el compromiso inflamatorio con la presencia de granulomas generalmente afecta el tracto genitourinario y gastrointestinal.^{1,7-9}

El compromiso gastrointestinal en la EGC ocurre en el 30 al 80% de los pacientes durante la evolución de su enfermedad, según lo publicado en distintas series.^{1,2,7} En nuestro estudio reportamos el compromiso digestivo de 17 (25,7%) pacientes con EGC, siendo un porcentaje menor a lo reportado por otros autores.

La mediana de la edad de aparición del primer síntoma digestivo fue de 2 años, a diferencia de lo publicado por Marciano B. y col. que reportaron en su trabajo una mediana de 5 años.²

Dentro de las presentaciones clínicas están descriptas la presencia de aftas orales, trastornos motores esofágicos, la obstrucción del tracto de salida gástrico, gastritis granulomatosa, obstrucción del intestino delgado, colitis, y enfermedad perianal.^{4,6,7} El National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Maryland EE.UU., reportó que de un total de 140 pacientes con EGC, el 32% presentó compromiso digestivo, principalmente los ligados al cromosoma X, y el hallazgo más frecuente fue el dolor abdominal.² Magnani y col. reportaron que 68 de 98 pacientes presentaron compromiso gastrointestinal; los síntomas más frecuentes fueron la diarrea crónica no infecciosa, las aftas orales, las fisuras anales y el dolor abdominal.¹¹ Se vio que estos pacientes presentan alta prevalencia de enfermedad perianal y que los abscesos rectales en niños pueden ser la primera manifestación de EGC.⁴ Marks y col. reportaron que de un total de 25 pacientes con EGC, el 56% presentó síntomas gastrointestinales, y en el 46% de estos se documentó inflamación no asociada a infección; todos

presentaron compromiso perianal.¹² En el reporte de LASID, el 41,9% de los pacientes presentó diarrea crónica.⁹ En nuestra casuística, se observó que la manifestación clínica más frecuente fue la diarrea crónica seguida por la enfermedad perianal, pudiendo esta última presentarse al inicio o durante la evolución de la misma, lo que determina un compromiso perianal en el 65% de los pacientes. En el 37,5% de los pacientes de nuestro grupo, el síntoma digestivo precedió al diagnóstico de EGC; este número fue superior a lo reportado por Marciano y col. en su estudio (5%).²

Entre los hallazgos endoscópicos, la colitis “granulomatosa” parecería ser la manifestación inflamatoria más frecuente en estos pacientes, sobre todo en la EGC ligada al X. Alrededor del 40% de los pacientes presenta alguna forma de enfermedad inflamatoria intestinal durante la evolución de su enfermedad.¹⁰ En nuestro grupo, al igual que lo reportado previamente, el compromiso colónico fue lo más frecuente. Se encontraron úlceras aftoides e hiperplasia nodular linfoide. Un reporte reciente describe en la endoscopia el “signo de leopardo”, caracterizado por la presencia de puntos parduscos a través de una mucosa edematosa amarillenta, que podría ser específico de colitis granulomatosa; dicho signo no se observó en nuestro grupo de estudio.¹³

Se sabe que los hallazgos histopatológicos son muy similares en la EGC y la enfermedad de Crohn, siendo en ocasiones difícil el diagnóstico diferencial, ya que ambas presentan granulomas no caseificantes y que afectan en profundidad la mucosa y submucosa. En la EGC, no así en la enfermedad de Crohn, es habitual la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia como así también células epiteloideas y cristales de eosinófilos.^{2, 14, 15} Meghna Alimchandani y col.¹⁴ publicaron en una serie de 87 pacientes que el 95% presentó cambios histopatológicos en las biopsias endoscópicas, aun aquellos cuyas endoscopías fueron normales. En su casuística el compromiso colónico fue el más frecuente. La presencia de microgranulomas que variaban desde poco diferenciados a muy diferenciados afectando en profundidad tanto la mucosa como la submucosa y la presencia de macrófagos pigmentados fueron un hallazgo frecuente (61% y 74%, respectivamente). Esto coincide con nuestros resultados donde el colon fue el sector comprometido en la mayoría de los pacientes y la presencia de macrófagos pigmentados se observó en el 56% de las biopsias. La presencia de granulomas, si bien constituyen una característica de la EGC, no fue un hallazgo habitual en nuestro estudio ya que solo se encontraron en 19% de los pacientes, a diferencia de lo reportado por Meghna Alimchandani.¹⁴

Si bien el tratamiento de los pacientes con EGC y compromiso gastrointestinal no está definido, se reportó que el uso de corticoides asociado a antiinflamatorios locales como mesalazina es útil.^{2, 4, 7, 10} Está descripto también el uso de corticoides en pacientes con cuadros suboclusivos con buena respuesta clínica.^{16, 17} Dado que algunos pacientes recaen al suspender los corticoides, algunos grupos los mantienen en bajas dosis por períodos prolongados.² Se ha reportado en la colitis granulomatosa y en la enfermedad perianal el tratamiento con inmunomoduladores como azatioprina y ciclosporina por períodos cortos, a pesar de aumentar el riesgo de infecciones.¹⁸

En nuestro grupo, la mayoría de los pacientes que presentaron colitis crónica activa recibieron tratamiento con mesalazina y algunos requirieron corticoides por períodos cortos. Los pacientes con enfermedad perianal tuvieron buena respuesta con tratamiento antibiótico tanto en el primer episodio como en las recurrencias, excepto dos pacientes que requirieron intervención quirúrgica para drenaje de un absceso.

Hasta el momento de finalización de este estudio, ningún paciente recibió trasplante de células hematopoyéticas.

Si bien el compromiso digestivo ocasiona cierto grado de morbilidad con requerimiento de tratamiento prolongado e internaciones, no se registró mortalidad por causa digestiva en nuestra serie, coincidiendo con otros reportes.²

Conclusión

El compromiso gastrointestinal inflamatorio en la EGC es frecuente en nuestro medio. El compromiso colónico y la enfermedad perianal con abscesos y fistulas son las manifestaciones digestivas encontradas con mayor frecuencia. La evaluación endoscópica tanto del tracto digestivo superior como del inferior cumple un rol importante ya que en pacientes con enfermedad perianal como única manifestación puede coexistir compromiso de otros sectores del tubo digestivo. La toma de biopsias siempre se debe realizar durante la evaluación endoscópica ya que se observó que aún con mucosa macroscópicamente sana puede haber compromiso histológico.

Es importante destacar la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia que, sumado a la clínica señalada, debe sugerir el diagnóstico de EGC dentro de las enfermedades granulomatosas de la infancia.

Serían necesarios estudios prospectivos que permitan evaluar la evolución a largo plazo del compromiso gastrointestinal en este grupo y la respuesta a los diferentes tratamientos instaurados.

Conflictos de interés. Los autores no presentan conflictos de intereses.

Sostén financiero. No se recibió financiamiento para este trabajo.

Referencias

- Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 17.
- Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Gastrointestinal Involvement in Chronic Granulomatous Disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462.
- Schäppi MG, Jaquet V, Belli DC, Krause KH. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 255-271.
- Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis* 2006; 8: 637-644.
- Liu S, Russo PA, Baldassano RN, Sullivan KE. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1213-1237.
- Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezado M, Zhao X, Marciano B, Simpson J, Zerbe C, Uzel G, Yao MD, DeRavin SS, Hadigan C, Kuhns DB, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Heller T. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 395-402.
- Rosenbaum BE, Shenoy R, Vuppula S, Thomas K, Moy L, Kaul A. Colitis as the Sole initial presentation of chronic granulomatous disease: histopathologic clues to diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1229-1231.
- Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. 2012 Aug 9. Actualizado el 11 de febrero de 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99496/>
- Álvarez-Downing MM, Kamal N, Inchauste SM, Khangura SK, Malech HL, Holland SM, Hughes MS, Heller T, Sherry RM. The roll of surgery in the management of patients with refractory chronic granulomatous disease colitis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 609-614.
- Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 2101-2107.
- Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech B. A Comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1082-1088.
- Magnani A, Brosselin P, Beauté J, de Vergnes N, Mouy R, Debré M, Suarez F, Hermine O, Lortholary O, Blanche S, Fischer A, Mahlaoui N. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 655-662.
- Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2009; 104: 117-124.
- Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M. Leopard skin like colonic mucosa: a novel endoscopic finding of Chronic Granulomatous Disease associated colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 56-59.
- Alimchandani M, Lai JP, Aung PP, Khangura S, Kama N, Gallin JI, Holland SM, Malech HL, Heller T, Miettinen M, Quezado MM. Gastrointestinal Histopathology in Chronic Granulomatous Disease – a Study of 87 Patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1365-1372.
- Chin TW, Stiehm ER, Falloon J, Gallin JI. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1987; 111: 349-352.
- Born M, Willinek WA, Hassan C. Gastric outlet obstruction in chronic granulomatous disease. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 511-516.
- Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E. Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *JPGN* 2010; 51: 690-697.
- Rosh JR, Tang HB, Mayer L, Groisman G, Abraham SK, Prince A. Treatment of intractable gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease with cyclosporine. *J Pediatr* 1995; 126: 143-145.

Parâmetros sociodemográficos e nutricionais de portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica

Emerson Iago Garcia e Silva,¹ Sarah Emanuely Macedo Guedes,² Bárbara Evelin de Souza Cunha,² Marília Tokiko Oliveira Tomiya,³ Ana Monique David da Silva,³ Camilla Araújo de Brito³

¹Universidade de Pernambuco – UPE. Petrolina, Brasil.

²Departamento de Nutrição, Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. Recife, Brasil.

³Departamento de Nutrição, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP. Recife, Brasil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):132-142

Recibido: 01/06/2018 / Aceptado: 19/09/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumo

Objetivo. Analisar e comparar parâmetros sociodemográficos e antropométricos tradicionais e de natureza metabólica em pacientes portadores da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), com diferentes graus de acúmulo esteatogênico, que são atendidos em centros ambulatoriais de Recife, Pernambuco. **Metodologia.** Estudo realizado em dois centros ambulatoriais com pacientes diagnosticados com DHGNA. As variáveis socioeconômicas coletadas

foram: idade, sexo, escolaridade, tipo de residência, habitação, etnia, renda e saneamento básico. A Antropometria foi realizada através do Índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura estatura (RCE) e relação cintura quadril (RCQ) e índice de conicidade (IC). Duas variáveis de natureza antropométrica e metabólica foram utilizadas: Índice de adiposidade visceral (IAV) e o produto de acúmulo lipídico (PAL). **Resultados.** Foram avaliados 110 sujeitos com prevalência do sexo feminino (80,9%), com idade mediana: 56 anos (IQ: 43-63). Nenhuma variável sociodemográfica foi associada à gravidade da esteatose. Todas as variáveis antropométricas tradicionais se associaram aos graus de esteatose hepática ($p < 0.05$), marcando obesidade. O PAL associou-se à gravidade hepática ($p < 0.05$). **Conclusão.** As variáveis antropométricas e de natureza mista são ferramentas aplicáveis e com excelente credibilidade nesse público. O PAL parece uma boa ferramenta de acompanhamento nutricional. A influência do contexto sociodemográfico, nesse estudo, não foi observada, e novos ensaios serão necessários, caso seja necessário corroborar tais fatores como adjuvantes nessa patologia.

Correspondência: Emerson Iago Garcia e Silva
Rua Riacho do Sobrado, nº 206 (CEP: 56320-310). Petrolina, José e Maria, Pernambuco, Brasil
Tel.: (87) 99925-6441
Correo electrónico: emerson.iago@hotmail.com

Palavras chave. *Helicobacter pylori*, LPS, VacA, CagA, volunteers, solar activity, coagglutination.

Parámetros sociodemográficos y nutricionales de portadores de enfermedad hepática grasa no alcohólica

Resumen

Objetivo. Analizar y comparar los parámetros sociodemográficos, antropométricos tradicionales y de naturaleza metabólica en pacientes portadores de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) con diferentes grados de acumulación esteatogénica atendidos en centros ambulatorios de Recife, Pernambuco. **Metodología.** Estudio realizado en dos centros ambulatorios con pacientes diagnosticados con EHGNA. Las variables socioeconómicas recogidas fueron: edad, sexo, escolaridad, tipo de residencia, vivienda, etnia, renta y saneamiento básico. La antropometría fue realizada a través del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC), la razón cintura estatura (RCE) y la cadera (RCQ) e índice de conicidad (IC). Se utilizaron dos variables de naturaleza antropométrica y metabólica: índice de adiposidad visceral (IAV) y el producto de acumulación lipídica (PAL). **Resultados.** Se evaluó a 110 pacientes, 80,9% de sexo femenino, edad mediana: 56 años (rango: 43-63). Ninguna variable sociodemográfica se asoció a la gravedad grasa. Todas las variables antropométricas tradicionales se asociaron a los grados de esteatosis hepática ($p < 0,05$), marcando obesidad. El PAL se asoció a la gravedad hepática ($p < 0,05$). **Conclusión.** Las variables antropométricas y de naturaleza mixta son herramientas aplicables y con excelente credibilidad. El PAL parece una buena herramienta de seguimiento nutricional. La influencia del contexto sociodemográfico en este estudio no se ha observado. Nuevos ensayos se hacen necesarios, ya que tales factores pueden ser adyuvantes en esa patología.

Palabras claves. Enfermedad hepática grasosa no alcohólica, obesidad, parámetros antropométricos, factores socioeconómicos.

Sociodemographic and nutritional parameters of carriers of non-alcoholic fatty liver disease

Summary

Objective. To analyze and compare traditional and metabolic sociodemographic and anthropometric parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with different degrees of steatogenic accumulation attended at outpatient clinics in Recife, Pernambuco. **Methodology.** A study carried out in two outpatient centers with patients diagnosed with NAFLD. The socioeconomic variables collect-

ed were: age, sex, and schooling, type of residence, housing, ethnicity, income and basic sanitation. Anthropometry was performed through body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist height (RCE) and hip ratio (WHR) and conicity index (CI). Two variables of anthropometric and metabolic nature were used: Visceral adiposity index (BTI) and lipid accumulation product (PAL). **Results.** A total of 110 subjects with female prevalence (80.9%) were evaluated, median age: 56 years (range: 43-63). No sociodemographic variables were associated with steatosis severity. All the traditional anthropometric variables were associated with the degrees of hepatic steatosis ($p < 0.05$), marking obesity. The PAL was associated with hepatic severity ($p < 0.05$). **Conclusion.** Anthropometric variables of mixed nature are applicable tools and with excellent credibility in this public. PAL seems to be a good nutritional monitoring tool. The influence of the sociodemographic context in this study is not observed, new trials are necessary, since such factors may be adjuvants in this pathology.

Key words. Fatty non-alcoholic liver disease, obesity, anthropometric parameters, socioeconomic factors.

Abreviaturas

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica.

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease.

NASH: Esteato-hepatite não alcoólica.

EUA: Estados Unidos.

IMC: Índice de massa corporal.

RCQ: Relação cintura/quadril.

RCE: Relação cintura/estatura.

PE: Pernambuco.

BR: Brasil.

IMIP: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira.

IFP: Instituto do Fígado de Pernambuco.

USG: Ultrasonografia.

HBV: Vírus da Hepatite B.

HBV: Vírus da Hepatite C.

CC: Circunferência da cintura.

CQ: Circunferência do quadril.

IC: Índice de conicidade.

PAL: Produto de acúmulo lipídico.

IAV: Índice de adiposidade visceral.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de gordura superior a 5% do peso do fígado, não explicada pela ingestão de álcool em risco. Inclui duas condições patologicamente distintas com diferentes pronósticos: a esteatose hepática não alcoólica (*non alcoholic fatty liver disease - NAFLD*) e a esteato-hepatite não alcoólica (*Non alcoholic steatohepatitis - NASH*); esta última abrange um largo espectro de gravidade da doença, incluindo a fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC).¹

A DHGNA é uma desordem multifatorial, não transmissível, que resulta de uma interação complexa entre os vários “hits” ou “golpes” ambientais e metabólicos e um fundo genético que a predispõe.² A DHGNA está se tornando um grave problema de saúde globalmente dizendo, porque representa a principal causa de doença hepática crônica do mundo.^{3,4}

A pandemia de DHGNA cresce em paralelo às epidemias de obesidade, diabetes tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica.⁵ Sua prevalência alcança entre 25% e 30% nas populações em geral da Europa e dos Estados Unidos (EUA), mas estes números aumentam entre 80% e 90% em coortes selecionados de sujeitos com síndrome metabólica.⁶⁻⁸ No entanto, existem áreas do mundo, como a América do Sul e o Oriente Médio, em que a prevalência média atinge > 30%. Porém, a África tem a menor prevalência de DHGNA do mundo inteiro.⁸

Estima-se que o ônus das doenças não transmissíveis exceda o das doenças transmissíveis nas regiões. Os cenários projetam, por exemplo, que até 2020, as verbas para saúde em relação às doenças transmissíveis serão elevadas em 20%, enquanto que para as doenças não transmissíveis aumentará em 60%.⁸

Há uma previsão que a prevalência da DHGNA aumente no mundo inteiro, à medida que nos deparamos com a epidemia global da obesidade e com a tendência dos países em desenvolvimento aos estilos de vida ocidentais. No entanto, parece que existem algumas diferenças entre as características demográficas e epidemiológicas da DHGNA nos países desenvolvidos e dos que estão em desenvolvimento.⁹ Razão pela qual se investiga tais fatores e suas influências na gravidade da doença hepática não alcoólica, que até então, permanecem sem conclusão.

De modo semelhante, é necessário identificar indicadores simples e sensíveis para a predição da DHGNA porque a biópsia hepática, um padrão ouro no procedimento diagnóstico, é invasiva. De outro lado a ultrassonografia abdominal, embora possa ser usada como ferramenta

diagnóstica da DHGNA não pode ser usada em grandes comunidades.¹⁰ Como a DHGNA está associada a fatores de risco como a obesidade, as medidas antropométricas, como o Índice de massa corporal (IMC), relação cintura/quadril (RCQ) e relação cintura/estatura (RCE), dentre outras, poderiam ter um papel importante na prevenção e acompanhamento da DHGNA.

A iminente preocupação das repercussões da DHGNA, sua prevalência na população e sua potencial evolução desfavorável reforçam a importância de estudos nesse arco temático. Do mesmo modo, ainda existem lacunas quanto aos reais parâmetros sociodemográficos, antropométricos tradicionais e de natureza metabólica que se mostram associados à gravidade da esteatose hepática não alcoólica, razão de nossa investidura.

Diante do exposto, esse projeto teve como premissa verificar e associar parâmetros socioeconômicos e antropométricos convencionais e de natureza metabólica nos pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica (DHGNA), com diferentes graus de acúmulo esteatogênico, e que foram atendidos nos centros ambulatoriais de Recife, Pernambuco (PE), Brasil (BR).

Material e métodos

População do estudo

Esse é um estudo de delineamento transversal, com abordagem quantitativa, multicêntrico, realizado nos ambulatórios de nutrição do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - (IMIP) e Instituto do Fígado de Pernambuco - (IFP), ambos, centros de referência em Hepatologia localizados em Recife - Pernambuco (PE), no Brasil. A população que foi eleita para o estudo, foi formada por pacientes em acompanhamento ambulatorial das referidas Instituições de ambos os sexos, acima de 18 anos (adultos) e idosos (acima de 60 anos), com diagnóstico de DHGNA via ultrassonografia (USG). A amostragem foi não probabilística e o período de execução da pesquisa transcorreu de abril a novembro de 2017 com pacientes atendidos nesse período. As entrevistas subsequentes foram realizadas por pesquisadores treinados.

Elegibilidade

Todos os pacientes com diagnóstico de DHGNA via USG, com mais de 18 anos foram convidados a participar do estudo. Porém indivíduos com idade inferior a 18 anos; etilista ativo; gestantes; sujeitos em uso de medicação esteatogênica ou hepatotóxica; os diagnosticados com alguma desordem hepática hereditária ou soropositiva

vidade para vírus da hepatite B (HVB) e C (HVC) foram excluídos da pesquisa. E os pacientes com alguma doença incapacitante (reumáticas, neuromusculares, osteoarticulares ou degenerativas) que se inviabilizava antropometria e colhimento de informações também foram excluídos. A validação das informações se deu, mediante a inspeção em prontuários médicos.

Avaliação sociodemográfica

Para traçar o perfil sociodemográfico foram selecionadas as seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade (considerado o mais alto nível de conclusão), tipo de residência, habitação (urbana ou rural), etnia, renda (considerado o salário mínimo atual de 937,00 R\$ - Lei nº 13.152/2015) e saneamento básico.

Foi elaborado um questionário próprio para a pesquisa, contemplando todas as variáveis citadas o qual foi aplicado por pesquisadores treinados. A entrevista sociodemográfica teve duração máxima de 10 minutos.

Mensuração clínica e antropométrica

As medidas antropométricas utilizadas foram: peso (Kg), altura (m), circunferência da cintura (CC) e circunferência do quadril (CQ). Ambas circunferências foram estabelecidas em centímetros (cm).

O peso, foi mensurado em balança digital (marca Welmy®, modelo W300) com estadiômetro acoplado, capacidade para 300 kg e precisão de 50 g, com o indivíduo portando roupas leves, posicionado de costas, no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo, olhando ao horizonte e mantendo-se parado nessa posição.¹¹

A altura (m) foi medida em posição ortogonal, com o indivíduo ereto e de costas para o equipamento, a parte móvel do estadiômetro foi posicionada fixando-a contra a cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo.¹¹ A circunferência da cintura mediu-se com o paciente em pé utilizando uma fita métrica inelástica ao nível do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.¹¹ A circunferência do quadril foi aferida na máxima extensão glútea que possa ser vista.¹¹

A partir das medidas antropométricas, calcularam-se os índices antropométricos a serem analisados:

1) Índice de Massa Corporal - (IMC), calculado através do peso corporal (kg) e altura ao quadrado (m^2). A interpretação foi mediante aos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000)¹² para aqueles que não são idosos. A população foi estratificada, considerando

IMC em: baixo peso ($< 18.5 \text{ kg}/m^2$); peso normal ou eutrofia ($18.5 \text{ kg}/m^2 - 24.9 \text{ kg}/m^2$); sobrepeso ($25 \text{ kg}/m^2 - 29.9 \text{ kg}/m^2$); obesidade ($> 30 \text{ kg}/m^2$).

A categorização dos idosos seguiu o que propõem a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2002):¹³ baixo peso ($IMC \leq 23 \text{ kg}/m^2$); peso adequado ($IMC > 23$ e $< 28 \text{ kg}/m^2$); pré-obesidade ($IMC > 28$ e $< 30 \text{ kg}/m^2$); obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg}/m^2$) (OPAS, 2002).¹³

2) Índice de Conicidade – (IC), calculado através das medidas peso, estatura, circunferência da cintura e uma constante que resulta da raiz da relação entre 4π (originado da dedução do perímetro do círculo de um cilindro) e a densidade média do ser humano de $1\ 050 \text{ (kg}/m^3)$.¹⁴

A descrição acima tem a seguinte fórmula esquematizada: $IC: CC/0.109X\sqrt{\text{Peso (Kg)}/\text{Estatura (cm)}}$. O ponto de corte estabelecido foi de 1.73 que segundo Valdez et al., (1993),¹⁴ é um indicativo de elevado risco para disfunções metabólicas.

3) A relação cintura-quadril (RCQ), é calculada dividindo-se o valor da medida da circunferência da cintura (CC) pelo resultado da circunferência do quadril, e que atribui risco metabólico e cardiovascular valores ≥ 1 para homens e ≥ 0.85 para mulheres.¹⁵

4) O índice da relação cintura-estatura (RCE), é matematicamente obtido pelo quociente entre a circunferência da cintura (cm) e a estatura (cm).

Devido à inexistência, até o presente momento, de uma referência nacional de pontos de corte do RCE, optamos por avaliar o percentual (P) 90 que corresponde a 0,50, como limite para o diagnóstico do excesso de gordura abdominal para adultos.¹⁶ No que tange aos idosos, utilizamos o ponto de corte de 0,55 proposto por Correa (2017).¹⁷

Além dos índices antropométricos, utilizamos dois índices de natureza antropométrica e metabólica:

1) O produto de acumulação lipídica (PAL) segundo a equação descrita por Kahn (2005), com o valor da CC em centímetros subtraindo-se a constante 58 para mulheres ou 65 para homens e multiplicando-se pelo valor dos triglicerídeos em (mmol/L).¹⁸

2) O índice de adiposidade visceral (IAV) calculado a partir da fórmula proposta por Amato et al. A equação é composta por duas medidas antropométricas (IMC em Kg/m^2 e CC em cm) e dois parâmetros metabólicos (HDLc e TG em mmol/L). Para o sexo masculino $IAV = (CC/39,68 + (1,88 \times IMC)) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL)$ e para o sexo feminino $IAV = (CC/36,58 + (1,89 \times IMC)) \times (TG/0,81) \times (1,52/HD L)$.¹⁹

Diagnóstico de DHGNA

O diagnóstico ocorreu mediante USG. Foi realizada por um ultrassonografista treinado e certificado com aparelhos de alta resolução em modo B e com sonda de 3.5 MHz (Mega Hertz). O fígado de cada participante foi avaliado em relação ao tamanho, contorno, ecogenicidade, estrutura e atenuação do feixe posterior.

Todos os pacientes fizeram jejum (6 horas) de sólidos e líquidos prévios ao exame e uso de antiflatulento. A constatação de esteatose hepática foi definida por 2 de 3 dos seguintes achados anormais: aumento de forma difusa da ecogenicidade do fígado em relação ao rim direito; atenuação do feixe de ultra-som, e uma má visualização intra-hepática de detalhes arquitetônicos.

O grau de esteatose foi estratificado segundo gravidade: leve, moderado e acentuado ou grave.

Procedimento estatísticos

Inicialmente, todos os dados foram compilados no Microsoft Excel 2013. Para análise estatística os dados foram lançados no programa SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição, pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*, as que apresentaram distribuição normal foram descritas na forma de média e desvio padrão, e as com distribuição não normal, em mediana e intervalo interquartilício.

Na descrição das proporções, a distribuição binomial foi aproximada à distribuição normal, pelo intervalo de confiança de 95%. Nos testes de inferência estatística, as proporções foram comparadas pelo teste do Qui quadrado de Pearson e/ou exato de Fisher.

Na comparação entre as médias foi utilizada a análise de variância (ANOVA uma via), quando os critérios de homocedasticidade e distribuição normal foram atingidos, e o teste de Tukey a posteriori.

Os testes de Kruskal Wallis e “U” Mann Whitney foram utilizados quando os critérios de normalidade e/ou homocedasticidade não foram atingidos. Foi utilizado o nível de significância de 5,0% para rejeição de hipótese de nulidade.

Consideração éticas

Essa pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernan-

do Figueira, sob o número: 64898517.1.0000.5201. Os participantes foram avisados e esclarecidos da natureza e perspectivas do projeto. A participação ocorreu mediante assinatura do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Inicialmente, foram pré-selecionados 141 participantes com diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica via USG. Destes, 1 positivou para HVB, 1 não permitiu completa mensuração antropométrica e 29 indivíduos não apresentaram alguns exames bioquímicos solicitados. Finalmente, 110 pacientes acima de 18 anos representaram a amostra da população. A idade mediana na população foi 56 anos (IQ: 44-63). Entre os sexos, a mediana de idade encontrada foi 56 (IQ: 44-63) e 53 anos (IQ: 45-63), respectivamente para o sexo feminino e masculino.

A Tabela 1 reúne as características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes. As interpretações revelam um perfil majoritário de indivíduos jovens (< 60 anos) e de sexo feminino. Demograficamente, a maioria pertencia aos centros urbanos, com escolaridade de nível fundamental (52,7%) e renda mínima de um salário (59,1%). Prevaleceu a raça branca (40,9%) autodeclarada. Das variáveis antropométricas o excesso de peso foi prevalente segundo IMC, CC, RCQ.

Com relação ao IC e RCE, todos os pacientes apresentaram valores abaixo e elevado, respectivamente, dos pontos de corte estabelecido. Quanto a gravidade de acúmulo esteatogênico, a maioria dos indivíduos, apresentavam um grau intermediário (45,5%).

Na Tabela 2 é possível verificar os graus de esteatose encontrados e sua associação com variáveis sociodemográficas. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas. A Tabela 3 resume a comparação das variáveis antropométricas com os diferentes graus de esteatose. Observando a Tabela 3, pode-se observar que das variáveis antropométricas, incluindo medidas isoladas e seus índices, o IMC, CC, RCQ, RCE, IC apresentaram associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Das variáveis antropométricas e com componente metabólico, apenas o PAL mostrou associação estatisticamente significativa, aumentando ao nível que a infiltração gordurosa avança.

Tabela 1. Características sociodemográficas e nutricionais de pacientes portadores da doença hepática gordurosa não alcoólica. Recife, Pernambuco, Brasil, 2017.

Variáveis	n	%	IC95%
Idade			
Adultos	70	63,6	53,9 - 72,6
Idosos	40	36,4	27,4 - 46,1
Sexo			
Masculino	21	19,1	12,2 - 27,7
Feminino	89	80,9	72,3 - 87,8
Escolaridade			
Analfabeto/nunca estudou	4	3,6	1,0 - 9,0
Ensino Fundamental	58	52,7	43,0 - 62,3
Ensino Médio	39	35,5	26,6 - 45,1
Ensino Superior	9	8,2	3,8 - 15,0
Moradia			
Própria	93	84,5	76,4 - 90,7
Alugada	15	13,6	7,8 - 21,5
Cedida	2	1,8	0,2 - 6,4
Habitação			
Urbana	94	85,5	77,4 - 91,4
Rural	16	14,5	8,5 - 22,5
Raça			
Branca	45	40,9	31,6 - 50,7
Negra	24	21,8	14,5 - 30,7
Parda	41	36,6	28,2 - 47,0
Renda familiar			
Até 1 salário mínimo	65	59,1	49,3 - 68,4
De 1 a 2 salários mínimos	27	24,5	16,8 - 33,7
De 3 a 4 salários mínimos	16	14,5	8,54 - 22,5
Mais de 4 salários mínimos	2	1,8	0,2 - 6,4
Saneamento básico			
Sim	97	88,2	80,3 - 93,3
Não	13	11,8	6,4 - 19,4
Grau de esteatose			
Leve	47	42,7	33,3 - 52,5
Moderada	50	45,5	35,9 - 55,2
Grave	13	11,8	6,4 - 19,4
Síndrome metabólica segundo o Índice de Adiposidade Visceral			
Sim	70	63,6	53,9 - 72,6
Não	40	36,4	27,4 - 46,1
Índice de Massa Corporal			
Eutrofia	7	6,4	2,6 - 12,7
Sobrepeso	22	20,0	13,0 - 28,7
Obesidade	81	73,6	64,4 - 81,6
Circunferência da Cintura			
Normal	3	2,7	0,6 - 7,8
Elevado	13	11,8	6,4 - 19,4
Muito elevado	94	85,5	77,4 - 91,4
Razão Cintura-Quadril			
Normal	13	11,8	6,4 - 19,4
Elevado	97	88,2	80,6 - 93,5

IC95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 2. Associação entre variáveis sociodemográficas com o grau de esteatose em pacientes. Recife, Pernambuco, Brasil, 2017.

	DGHNA						<i>p</i> ^a
	Leve		Moderada		Grave		
	n	%	n	%	n	%	
Idade							
Adultos	29	41,4	31	44,3	10	14,3	0,642
Idosos	18	45,0	19	47,5	3	7,5	
Sexo							
Masculino	13	61,9	7	33,3	1	4,8	0,171
Feminino	34	38,2	43	48,3	12	13,5	
Escolaridade							
Ensino Fundamental	23	39,7	28	48,3	7	12,1	0,356
Ensino Médio	18	46,2	17	43,6	4	10,3	
Ensino Superior	6	66,7	2	22,2	1	11,1	
Moradia							
Própria	41	44,1	43	46,2	9	9,7	0,052
Alugada	6	40,0	7	46,7	2	13,3	
Cedida	0	0,0	0	0,0	2	100	
Habitação							
Urbana	40	42,6	43	45,7	11	11,7	0,988
Rural	7	43,8	7	43,8	2	12,5	
Raça							
Branca	21	46,7	19	42,2	5	11,1	0,725
Negra	12	50,0	10	41,7	2	8,3	
Parda	14	34,1	21	51,2	6	14,6	
Renda familiar							
Até 1 salário mínimo	28	43,1	30	46,2	7	10,8	0,545
De 1 a 2 salários mínimos	9	33,3	15	55,6	3	11,1	
De 3 a 4 salários mínimos	9	56,3	4	25,0	3	18,8	
Mais de 4 salários mínimos	1	50,0	1	50,0	0	0,0	
Saneamento básico							
Sim	41	42,3	44	45,4	12	12,4	0,928
Não	6	46,2	6	46,2	1	7,7	

DGHNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; ^aExato de Fisher, ^bTeste qui-quadrado.

Tabela 3. Comparação entre variáveis antropométricas tradicionais e mistas com o grau de esteatose em pacientes. Recife, Pernambuco, Brasil, 2017.

Variáveis	DGHNA			p*
	Leve Média ± DP	Moderada Média ± DP	Grave Média ± DP	
IMC (kg/m ²)	32,2 ± 5,4 ^a	32,5 ± 4,8 ^a	37,4 ± 5,4 ^b	0,05
CC (cm)	101,5 ± 10,6 ^a	104,5 ± 12,2 ^a	115,8 ± 12,3 ^b	0,001
RCQ	0,93 ± 0,07 ^a	0,97 ± 0,08 ^b	0,97 ± 0,05 ^{ab}	0,025
RCE	0,64 ± 0,07 ^a	0,67 ± 0,07 ^a	0,72 ± 0,08 ^b	0,001
IC	1,31 ± 0,08 ^a	1,34 ± 0,08 ^b	1,37 ± 0,07 ^{ab}	0,010
PAL	61,7 ± 32,4 ^a	79,6 ± 41,0 ^b	94,8 ± 26,2 ^{bc}	0,05
	Mediana (rank)	Mediana (rank)	Mediana (rank)	p#
IAV	2,08 (1,59-2,84)	2,54 (1,52-3,35)	2,55 (1,93-4,38)	0,341

*Teste ANOVA; #Teste Kruskal-Wallis; letras diferentes significa diferença estatística, $p < 0,05$ (^{abc}pos hoc de Tukey, ^{xyz}Teste Mann-Whitney); DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartilico. DGHNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura-quadril; RCE- Relação cintura-estatura; IC: índice de concidade; PAL: produto de acúmulo lipídico; IAV: índice de adiposidade visceral.

Discussão

Na era atual, a incidência global de doença hepática gordurosa não alcoólica vem aumentando em paralelo à obesidade, diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica. Atualmente, a DGHNA é a principal causa de doença hepática crônica no mundo.⁵ Inúmeros fatores estão associados a esteatose hepática, modificáveis ou não.²⁰ Fatores não variáveis como sexo, idade e raça já estão fundamentados como fortes influenciadores.

Ainda que numericamente a DGHNA costuma ser mais prevalente no sexo masculino, tal achado não foi observado nesse estudo. Os dados apresentados mostraram uma prevalência de DGHNA no sexo feminino. Apenas alguns estudos encontraram essa semelhança.^{21,22}

O pensamento de incidência maior de esteatose hepática em mulheres já foi afastado.²⁰ A teoria é que o metabolismo dos hormônios esteroides sexuais desempenham um papel protetor na patogênese da DGHNA.²³ Convém mencionar que neste trabalho a média de idade no sexo feminino foi acima dos 50 anos, indicando um período de pós-menopausa, fato que pode ter sido in-

fluenciado, uma vez, que a carência de estrogênio nessa fase causa uma redistribuição de gordura corporal, com acumulação de gordura visceral e que pode desencadear o desenvolvimento e progressão da DGHNA.²⁴ É importante também referir que o caráter assintomático da doença, e consequentemente menor procura pelo serviço de saúde, por parte da população masculina, podem justificar o menor número de casos de DGHNA em homens nesse meio. Como fator limitante não foram medidos os níveis de hormônios sexuais relacionados ao estrogênio para refutar tal hipótese.

A idade avançada já está instituída como fator preditor independente de DGHNA. Um estudo²⁵ analisou uma população de 351 pacientes com DGHNA comprovada, que foram divididos em grupos mais velhos (≥ 60), de meia idade (≥ 50 a < 60) e mais jovens (< 50), e mostraram associação entre a prevalência de DGHNA e fibrose com a idade. Outro estudo avaliou a prevalência de esteatose hepática em uma coorte de octogenários admitidos nos departamentos de reabilitação em um hospital geriátrico.²⁶ Tal estudo mostrou uma taxa

de prevalência de 46%, que é maior do que a população geral. Em nosso meio, a prevalência de indivíduos idosos (≥ 60 anos) com DHGNA foi 36,4%, menor em comparação aos trabalhos anteriores. Por outro ângulo, se consideramos o público de meia-idade, os nossos números alcançam 70%. Dessa forma, essa amostra tem uma característica envelhecida ou em processo, e, portanto, corrobora os achados literários anteriores. É importante mencionar que os pacientes idosos apresentam significativamente mais fatores de risco para DHGNA, como hipertensão, obesidade, diabetes e hiperlipidemia, e isto, pode influenciar tanto quanto a idade, no surgimento da doença. Não verificamos uma associação da gravidade de infiltração gordurosa com a idade. A homogeneidade em relação a faixa etária pode ter sido a responsável por esse achado não significativo.

As implicações definitivas da etnia e raça como risco não são claras.²⁰ Nessa pesquisa não foi encontrada a associação dos graus de esteatose com a raça. Numericamente falando, a maioria das prevalências, foram vistas em brancos e pardos. Esses resultados também foram verificados nos EUA, onde, as taxas mais altas de DHGNA ocorreram em hispânicos, seguidas por brancos e depois pelos negros com base em estudos populacionais.²⁷ Quanto ao nível de escolaridade, renda e as condições de habitação (moradia, zona e a saneamento básico), igualmente, não foram encontradas relevâncias de gravidade com tais variáveis. De qualquer maneira, chega-se a conclusão, que o tipo de alimentação adotado por uma população, salvo os aspectos culturais, agregam repercussões na qualidade de vida sendo influenciada pela condição sociodemográfica. Uma investigação minuciosa merece mais atenção por parte dos governantes, uma vez que a dieta ocidentalizada repercute em excesso de peso, e finalmente em DHGNA.

O excesso de peso conforme IMC foi prevalente, marcado por obesidade (73,6%) e sobrepeso (20%). Uma minoria apresentou distribuição corporal compatível com eutrofia (6,4%). Esses achados também mostraram que a gravidade da doença aumenta em concordância com o IMC. Permanece fundado que a obesidade ou excesso de peso está associado com a DHGNA e inúmeros ensaios encontraram essa comunicação. Um estudo libanês encontrou uma prevalência de 56,6% de indivíduos obesos com DHGNA.²⁸ Semelhantemente, dados retrospectivos do Hospital Geral de Taichung Verteran na China constataram altas proporções de sobrepeso e obesidade (59,0% vs. 49,4%), respectivamente.²⁹ Um estudo brasileiro também encontrou totalidade de obesidade e sobrepeso na população com DHGNA, embora, essa associação não foi significativa em consonância com IMC, ainda, que o IMC tem relação com a gravidade hepática.³⁰

Majoritariamente, a circunferência da cintura foi encontrada elevada ou muito elevada em quase totalidade da população. A obesidade abdominal ou troncal parece ser mais importante que a obesidade geral no mecanismo fisiopatológico da DHGNA. Na obesidade abdominal, os adipócitos viscerais produzem várias adipocitocinas, como adiponectina, resistina e leptina, que aumentam a resistência à insulina. O excesso de adipócitos, também está associado a uma resposta inflamatória crônica, caracterizada pela produção anormal de citocinas e pela ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias.³¹ Atribuímos que a gravidade da doença aumenta à medida que a CC avança. Inúmeros estudos também encontraram anormalidade da CC e sua associação com a DHGNA.²⁸⁻³⁰

As relações cintura quadril (RCQ) e cintura/estatura (RCE) foram encontradas elevadas ou acima do ponto de corte estabelecido. A significância estatística revelou que ambas relações antropométricas parecem associar-se à esteatose, independente do comprometimento gorduroso. Conclui-se que assim como o IMC e o CC, são um caráter de gravidade da doença, maiores valores de RCQ e RCE também são. Uma pesquisa realizada no Irã procurando associar índices antropométricos a DHGNA revelou uma associação das relações RCE e RCQ em indivíduos adultos.³² Outro estudo,³³ de temática semelhante realizado na Universidade de Xiamen na China, observou que os pontos de corte de maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico de DHGNA foram, 0,89 e 0,49, respectivamente, para RCQ e para RCE. Em nosso meio, as médias encontradas foram superiores. Possivelmente as disparidades raciais, sejam as responsáveis pelas variações encontradas. Como são escassos os estudos brasileiros que avaliaram os índices antropométricos relacionados com esteatose e/ou seus graus, acaba surgindo a dificuldade de validar nossas informações como esporádicas ou não.

O índice de conicidade (IC), foi encontrado no conjunto da amostra abaixo do ponto de referência. Assim como nos índices anteriores, o IC também se associou com a gravidade da DHGNA. Todavia, os valores médios encontrados foram inferiores ao ponto de corte inicial pré-estabelecido (1,73) para disfunções metabólicas. Deve-se considerar a inexistência de pontos de corte para IC e DHGNA, logo, subestimar ou superestimar os valores aqui encontrados estando abertos a interpretações.

Outra abordagem interessante para toda a população com DHGNA é baseada em combinações de variáveis clínicas fáceis de medir.²⁰ Dessas variáveis, dois índices de interesse foram criados: o índice de adiposidade visceral (IAV) e o produto de acúmulo lipídico (PAL).

O IAV foi utilizado nessa pesquisa com duas premissas: 1) a primeira foi para verificar quantos indivíduos

apresentariam diagnóstico de Síndrome Metabólica com base nesse indicador, o que acabou sendo 63,7% dos resultados. A acurácia foi de 78,2% com especificidade de 65% e sensibilidade de 85,7%, valores dentro do Intervalo de Confiança (95%); 2) a segunda premissa foi a de discriminar o grau de infiltração gordurosa com os valores do IAV, não havendo uma associação significativa.

Um trabalho realizado na Itália utilizando o IAV revelou que o mesmo se associou com a gravidade da inflamação e com a resistência à insulina. Observaram que valores > 2.1 do IAV com um HOMA-IR > de 3,4 se associou com a fibrose nesses pacientes.³⁴ Por outro lado, em outro estudo o IAV não se associou à esteatose, inflamação ou fibrose, contudo, houve uma associação respeito à síndrome metabólica e seus componentes.³⁵ Em tal estudo, o IAV não foi mais discriminante que a CC na evolução da DHGNA.³⁵ A evidência que o IAV é uma ferramenta clínica que pode auxiliar nas triagens, diagnóstico e evolução da doença é investigatória, porém tendenciosa, sendo necessários mais estudos. A escassez de trabalhos nacionais também dificulta qualquer analogia.

O produto de acúmulo lipídico foi utilizado em nosso estudo para avaliar o grau de esteatose. Observamos que o PAL assume valores maiores quanto maior o grau esteatogênico. Embora seja uma ferramenta de triagem de DHGNA, sua aplicação como instrumento de avaliação da gordura corporal e gravidade de esteatose hepática parece bastante promissor. Não há trabalhos nacionais que utilizaram essa ferramenta em uma população com DHGNA.

Na China, no Centro de Gerenciamento de Saúde do Terceiro Hospital Xiangya, um estudo transversal,³¹ verificou que o PAL foi significativamente associado com uma maior prevalência e gravidade da DHGNA em homens e mulheres, exatamente como nesse estudo.

A relevância desse estudo sobre o arco temático da doença hepática não alcoólica e antropométrica é vantajosa, uma vez que a abordagem metodológica procurou incluir variáveis diversas e confrontar aquelas já consagradas, além de trazer aquelas de natureza mista, até então não utilizadas com a premissa de associação com gravidade de acúmulo esteatogênico. A escassez de estudos no cenário brasileiro também reforça o investimento. Indiscutivelmente, esse trabalho serve como prelúdio para novos ensaios.

Conclusão

A associação da DHGNA com parâmetros sociodemográficos não foi observada, entretanto, são necessários outros ensaios para verificar ou não o papel adjuvante dos fatores sociodemográficos.

A obesidade é sem dúvida uma importante vertente da DHGNA. Esse trabalho mostrou uma conexão não apenas na obesidade generalizada, mas também e principalmente central e troncal, uma vez, que todas as variáveis antropométricas foram associadas ao grau esteatogênico. O produto de acúmulo lipídico se associou à gravidade da esteatose hepática, sendo uma importante ferramenta de acompanhamento nutricional.

A emergência da DHGNA enquanto problema de saúde pública e como meta para projetos políticos é bastante incipiente, mas de extrema importância no atual cenário da obesidade pandêmica. E embora, a DHGNA tenha caráter assintomático, as evidências de evolução negativa da doença reforçam a necessidade de trabalhos que possam identificá-la e monitorá-la precocemente, como também, ações conjuntas e multidisciplinares promotoras de saúde e de qualidade de vida.

Conflito de interesses. Declaramos que não há.

Agradecimento. À Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco pelo suporte financeiro assistido.

Referências

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
2. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Patogênese Molecular de NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1-34.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
4. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Baroni GS, Valenti L, Bonino F. Pathophysiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 2082-2107.
5. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 471-483.
6. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37: 81-84.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *J Hepatol* 2016; 64: 73-84.
8. Akala FA, El-Saharty S. Public-health challenges in the Middle East and North Africa. *Lancet* 2006; 367: 961-964.
9. Bahrami H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Developing Countries. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3808-3809.

10. Deepalakshmi K, Murali A, Mathew AC, Nagashree R. Comparison of Anthropometric Measurements that Effectively Associated with Non Alcoholic Fatty Liver Disease Nagashree. *National Journal of Laboratory Medicine* 2015; 4: 1-5.
11. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the assessment of growth and nutritional status*. 1st Edition University of Michigan Press, January 1990.
12. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
13. OPAS. Organização Pan-Americana. XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicéntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina e el Caribe – Informe preliminar. 2002.
14. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as a indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disorders* 1993; 17: 77-82.
15. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - Abeso. Diretrizes Brasileiras da Obesidade. Itapeví, SP, 2008-2009.
16. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Ver* 2010; 23: 247-269.
17. Correa, MM. Relação cintura-estatura como marcador antropométrico de excesso de peso em idosos brasileiros. *Cad Saúde Pública* 2017; 33: 1-14.
18. Kahn H. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 10.
19. Amato MC, Giordano C, Gala M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920-922.
20. Vernon G, Baranova A, Younossi, ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.
21. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 72-76.
22. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younossi ZM. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 310-315.
23. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837-858.
24. Lavoie JM, Pighon A. DHGNAD, estrogens, and physical exercise: The Animal Model. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 1-13.
25. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009; 55: 607-613.
26. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimon E, Tibia Z, Fridman Z, Berger D, Knobler H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease – a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int* 2004; 24: 588-594.
27. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *J Hepatol* 2004; 40: 1387-1395.
28. Fakhoury-Sayegh N, Younes H, Heraoui GNHA, Sayegh R. Nutritional Profile and Dietary Patterns of Lebanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Case-Control Study. *Nutrients* 2017; 9: 1245.
29. Lee SW, Yang SS, Lee TY, Yeh HZ, Tung CF, Chang CS. The association of non-alcoholic fatty liver disease with body mass index and waist circumference in a Chinese population. *J Adv Nutr Hum Metab* 2016; 2: 1-7.
30. Josilda FC, Rezende KF, Silva PM, Cruz C, Ferreira MA, Silva SD, Oliveira CCC, Lima SO. Relação entre a esteatose hepática não alcoólica e as alterações dos componentes da síndrome metabólica e a resistência à insulina. *Rev Soc Bras Clin Med* 2016; 14: 79-83.
31. Dai H, Wang W, Chen R, Chen Z, Lu Y, Yuan H. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14: 1-9.
32. Motamed N, Behnam R, Hemasi GR, Ajdarkosh H, Khonsari MR, Mansooreh M, Keyvani H, Zamani F. Body Roundness Index and Waist-to-Height Ratio are Strongly Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Hepat Mon* 2016; 16: 1-7.
33. Zheng RD, Chen ZR, Chen JN, Lu YH, Chen J. Role of Body Mass Index, Waist-to-Height and Waist-to-Hip Ratio in Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2012; 2012: 1-6.
34. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, Cabibi D, Galluzzo A, Sinagra D, Giordano C, Craxi A. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 57: 392-398.
35. Vongsuvan R, George J, McLeod D, Van der Poorten D. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 392-398.

Plasmocitoma *like* como manifestación poco frecuente del desorden linfoproliferativo postrasplante hepático

Andrés José Gómez Aldana, Mónica Lorena Tapias Mantilla, Daniela Cáceres, Rocío López, Rafael Andrade

Fundación Santa Fe de Bogotá.
Universidad de Los Andes.

Bogotá, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):143-145

Recibido: 15/01/2018 / Aceptado: 26/07/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

Las neoplasias linfoproliferativas postrasplante hepático son parte de las complicaciones oncológicas más frecuentes en este grupo de pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, dada su baja frecuencia y presentaciones histológicas atípicas, se generan dificultades diagnósticas y terapéuticas. A continuación, se presenta el caso de un paciente con trasplante hepático y con aparición de un plasmocitoma *like* extramedular como presentación infrecuente del linfoma tratado con quimioterapia estándar para mieloma múltiple.

Palabras claves. Plasmocitoma, enfermedad inmunoproliferativa postrasplante, trasplante hepático, inmunosupresión.

Plasmacytoma-like as an infrequent manifestation of post-liver-transplant lymphoproliferative disorder

Summary

Post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) is a frequent oncological complication in this group of immunosuppressed patients. However, the reduced prevalence of this illness, its atypical histological presentation causes issues in the diagnosis and management. We present a male patient with liver transplantation and an extramedullary plasmacytoma like PTLD as an infrequent presentation treated with standar multiple myeloma chemotherapy.

Key words. Plasmacytoma, post-transplant lymphoproliferative disorder, liver transplantation, immunosuppression.

Las neoplasias linfoproliferativas postrasplante comprometen a hasta un 20% de los pacientes trasplantados,^{1, 2} y presentan una relación estrecha con el virus de Epstein Barr.³ Respecto de Iberoamérica, se ha observado una prevalencia en España del 1,2%⁴ y del 1,7% en un estudio realizado en países de América del Sur (Argentina, Chile y Brasil),⁵ alcanzando supervivencias del 50% a los 5 años.³ Dada su alta mortalidad, es importante el diagnóstico temprano para brindar un tratamiento óptimo.

Correspondencia: Andrés José Gómez Aldana
Carrera 7 No 117 – 15. Bogotá, Colombia
Tel.: 57 3112139546
Correo electrónico: andresgomezmd@hotmail.com

Su clasificación, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, abarca lesiones tempranas (hiperplasia plasmacítica, mononucleosis infecciosa), polimórficas, monomórficas (linfoma células B o T) y Burkitt clásico, que permiten definir el tipo de tratamiento indicado. Sin embargo, las presentaciones atípicas como el plasmocitoma *like* generan retos diagnósticos y terapéuticos que involucran el uso de otros tratamientos.

Caso clínico

Paciente masculino de 65 años con antecedente de trasplante hepático de 6 meses por esteatohepatitis no alcohólica (donante y receptor con anticuerpos para Epstein Barr positivos) previamente tratado con valganciclovir durante los 100 primeros días del trasplante y con tacrolimus y micofenolato, que inicia cuadro clínico de 3 días con fiebre > 39° C, escalofríos y dolor epigástrico. La exploración física identificó escleras ictéricas y dolor a la palpación en epigastrio sin irritación. Los paraclínicos mostraron una alteración en el perfil hepático con predominio de colestasis y aumento de transaminasas (BRB: 3,4 mg/dl, FAL: 250 UI/ml, AST: 125 U/l; ALT: 140 U/l) con niveles de

Figura 1. Tomografía con emisión de positrones con evidencia de lesión focal en el hilio hepático con SUV de 10.

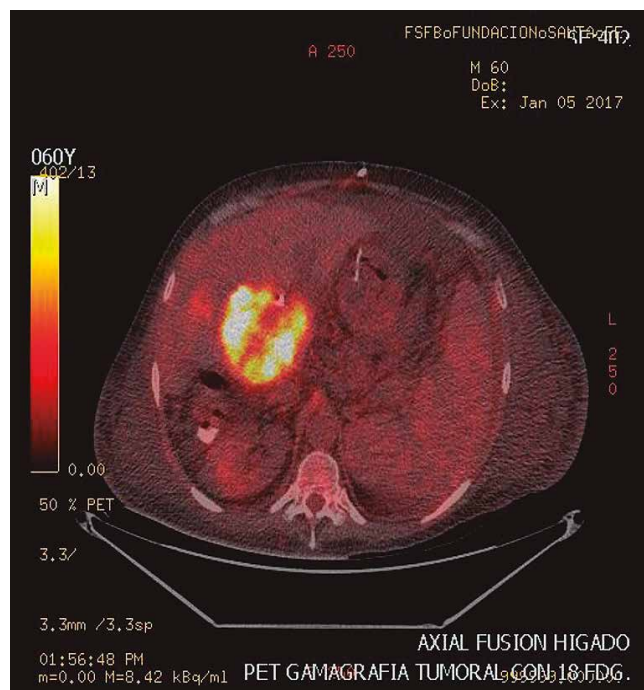
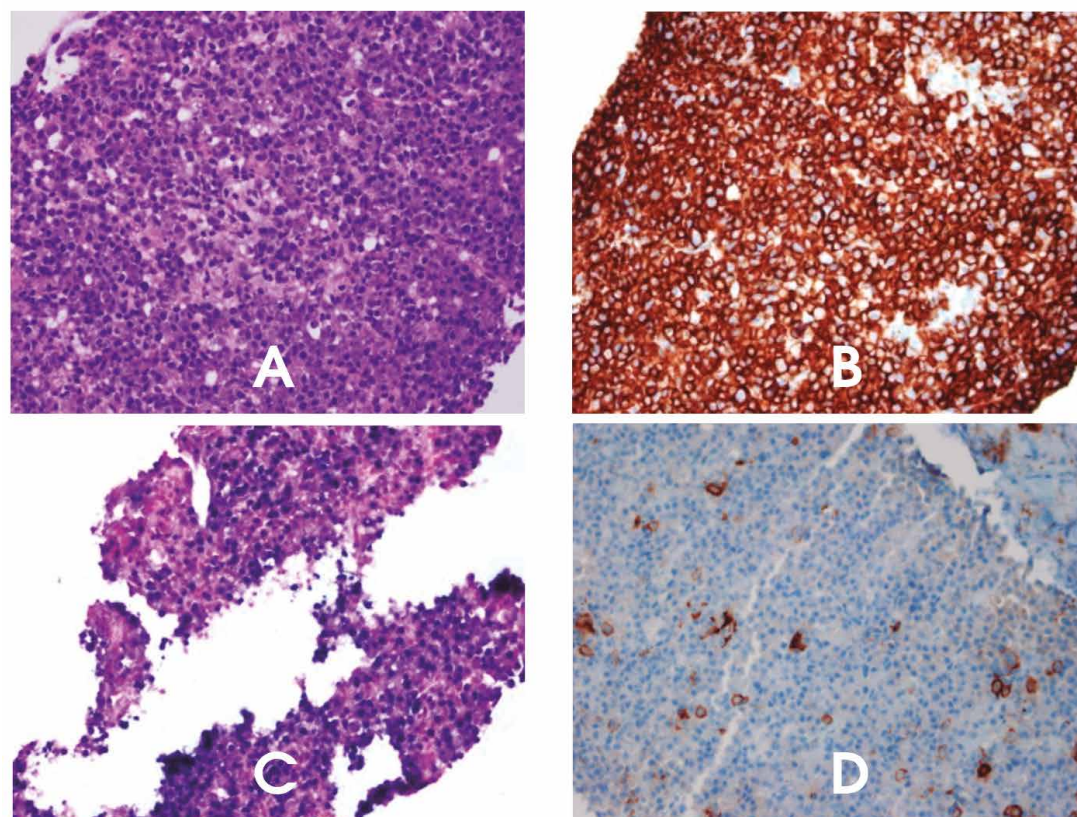


Figura 2. Biopsia de la masa del hilio hepático. A. HE 40x infiltrado tumoral constituido por abundantes plasmocitos. B. 40x CD138 positivo C. Epstein Barr Positivo D. 40x CD20 negativo.



tacrolimus aceptables (7 ng/ml) y el doppler esplenoportal se encontraba sin alteraciones en la vasculatura. Se realizó una tomografía abdominal que mostró una lesión sólida ovalada de 12 cm en el hilio hepático.

La presencia de fiebre con dolor abdominal y una masa en el hilio hepático sugería una etiología infecciosa o tumoral, por lo que se realizó una tomografía con emisión de positrones que mostró un SUV de 10, compatible con neoplasia (Figura 1), llevado a biopsia la cual muestra infiltración por una población tumoral representada exclusivamente por células pequeñas en su mayoría de tipo plasmocitario maduro sin presencia de población atípica de morfología plasmablástica; la lesión muestra expresión de CD138 en forma difusa, y focalmente CD20 Y PAX 5 con un índice Ki67 del 30%; con base en estos hallazgos se descarta un linfoma plasmablástico y se considera que se trata de una neoplasia con diferenciación plasmocitaria del subtipo "plasmocitoma like (Figura 2). Se confirma por hibridización in situ la presencia de Epstein Barr y se realizó una biopsia de médula ósea que fue negativa para neoplasia. Del mismo modo, se realizaron estudios para estudio de compromiso secundario a mieloma con calcio sérico y estudios óseos imagenológicos que no identificaron lesiones líticas.

Se suspendió el micofenolato y se inició bortezomib con dexametasona para manejo de la lesión. Sin embargo, el paciente a los 3 días presenta fiebre > 38 °C con aislamiento en hemocultivos de *Pseudomonas aeruginosa*, recibe manejo con piperacilina tazobactam, con posterior choque séptico y fallecimiento.

Discusión

Los plasmocitomas "*like*" postrasplante hepático son una muy rara forma monomórfica de tumores linfoproliferativos, que han sido generalmente descritos en trasplante cardíaco o renal pero no en el hepático; se han identificado cuatro casos en adultos reportados en la literatura⁶ y dos casos en pacientes pediátricos,¹⁰ lo cual genera una marcada dificultad en conocer información para su tratamiento. Respecto del tiempo de aparición de estos tumores, se ha observado una presentación tardía hasta de cinco años;⁷ sin embargo nuestro caso tuvo una presentación temprana a los seis meses del trasplante, lo cual puede sugerir un origen secundario a células B del donante.⁸ La importancia de reconocer este tumor radica en el manejo, partiendo de la disminución de la inmunosupresión, hasta un 25-50% de la dosis inicial,^{7,9} hasta el uso de quimioterapia dirigida hacia el mieloma, como pudo observarse en la serie de casos de Plant¹⁰ (dos pacientes) donde se inició tratamiento con bortezomib y dexametasona, con adecuada respuesta.⁸⁻¹⁰

Conflictos de interés. Los autores no manifiestan ningún conflicto de interés.

Sostén financiero. Ninguno.

Referencias

1. Lauro A, Arpinati M, Pinna AD. Managing the challenge of PTLT in liver and bowel transplant recipients. *Br J Haematol* 2015; 169: 157-172.
2. Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T. Molecular pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 150835.
3. Allen U, Alfieri C, Preiksaitis J, Humar A, Moore D, Tapiero B, Tellier R, Green M, Davies D, Hébert D, Weitzman S, Petric M, Jacobson K. Canadian PTLT Workshop Group - 1999. Epstein-Barr virus infection in transplant recipients: summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 89-99.
4. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015; 126: 2274-2283
5. Rubio-Manzanares Dorado M, Álamo Martínez JM, Bernal Bellido C, Marín Gómez LM, Suárez Artacho G, Cepeda Franco C, Wang J, Gómez Bravo MÁ, Padillo FJ. Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109: 406-413.
6. Mendizábal M, Marciano S, dos Santos Schraiber, Zapata R, Quirós R, Zanotelli ML, Rivas MM, Kusminsky G, Humeres R, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva MO. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: a South American multicenter experience. *Clin Transplant* 2013; 27: 469-477.
7. Vishnu P, Jiang L, Cortese C, Menke DM, Tun HW. Plasmacytoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder following orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2011; 43: 2806-2809.
8. Plant AS, Venick RS, Farmer DG, Upadhyay S, Said J, Kempert P. Plasmacytoma-Like post-transplant lymphoproliferative disorder seen in pediatric combined liver and intestinal transplant recipients *pediatr blood cancer* 2013; 60: 137-139.
9. Richendollar BG, Hsi ED, Cook JR. Extramedullary plasmacytoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorders: clinical and pathologic features. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 581-588.
10. Capello D, Rasi S, Oreste P, Veronese S, Cerri M, Ravelli E, Rossi D, Minola E, Colosimo A, Gambacorta M, Muti G, Morra E, Gaidano G. Molecular characterization of post-transplant lymphoproliferative disorders of donor origin occurring in liver transplant recipients. *J Pathol* 2009; 218: 478-486.
11. Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 274-280.

Tratamiento quirúrgico del quiste hidatídico complicado con tránsito hepatotorácico. Informe de caso

Enrique Calcerrada Alises, Yilian Fundora Suárez, Manuel Luis Delgado Carrasco

Servicio de Cirugía General. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):146-149

Recibido: 15/01/2018 / Aceptado: 24/04/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

La hidatidosis es una zoonosis de distribución endémica en zonas como la mediterránea. El hombre es el huésped intermediario y afecta principalmente el hígado y el pulmón. Puede ser asintomática y su hallazgo incidental, pero en ocasiones desarrolla complicaciones que pueden ser muy graves, como el tránsito hepato-torácico. En este trabajo presentamos el caso de una paciente de 80 años con un quiste hidatídico hepático complicado con signos de rotura y comunicación a parénquima pulmonar que produce un shock anafiláctico con parada cardiorrespiratoria. Tras ser estabilizada, se interviene realizando resección del quiste y trayecto fistuloso.

Palabras claves. Quiste hidatídico, hidatidosis, tránsito hepato-torácico.

Surgical treatment of complicated hydatid cyst with hepato-thoracic transit. Case report

Summary

Hydatidosis is a zoonosis of endemic distribution in areas such as the Mediterranean. Man is the intermediate host and affects mainly the liver and the lung. It can be asymptomatic and its incidental finding but sometimes develops complications that can be very serious, such as hepato-thoracic transit. In this paper, we present the case of an 80-year-old patient with a hepatic hydatid cyst complicated by rupture and communication to the lung parenchyma that produces anaphylactic shock with cardiorespiratory arrest. After being stabilized, surgery is performed resecting the cyst and fistulous tract.

Key words. Hydatid cyst, hydatidosis, hepato-thoracic transit.

La hidatidosis es una parasitosis endémica originada principalmente por *Echinococcus granulosus*, cuyo huésped intermediario es el hombre; produce principalmente afectación hepática o pulmonar y puede cursar de forma asintomática. Una de sus complicaciones más graves es el tránsito hepatotorácico, cuyo caso presentamos.

Correspondencia: Enrique Calcerrada Alises
Servicio de Cirugía General. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada, España
Correo electrónico: enrique_alises@hotmail.com

Caso clínico

Paciente de 80 años con antecedentes de tres episodios de pancreatitis aguda litiásica, coledocolitiasis (tratada por CPRE), anemia crónica, hipertensión arterial, colecistectomía laparoscópica, hernioplastia epigástrica e histerectomía, que acude a urgencias en dos ocasiones por cuadro de tos con expectoración purulenta. Se produce cuadro de paro respiratorio en la segunda ocasión. La paciente es intubada e ingresada en cuidados intensivos. Es extubada al segundo día. Se realiza una tomografía computada (TC) que observa una lesión quística en el segmento VIII hepático de 2 x 4 x 5 cm, compatible con quiste hidatídico con signos de rotura y comunicación a parénquima pulmonar con consolidación alveolar, atelectasia y derrame pleural derechos (Figura 1). Estaba siendo seguida en consulta por la lesión hepática con una resonancia magnética nuclear (RMN) sospechosa de quiste hidatídico pendiente de filiar (Figura 2). Tras presentar buena evolución, se interviene un mes después y se halla un quiste de gran tamaño en el lóbulo hepático derecho que se comunica a través del diafragma con la cavidad pleural, que presenta signos de paquipleuritis, siendo imposible acceder a la misma para colocar un tubo de tórax. Se realiza la resección de la tumoración y el cierre simple del diafragma (Figura 3). En el postoperatorio presenta una colección intraabdominal y una infección de la herida quirúrgica que se tratan de forma conservadora; tres semanas después de la cirugía es dada de alta.

Figura 1. Imagen de TAC con quiste hidatídico con signos de rotura y comunicación a parénquima pulmonar.

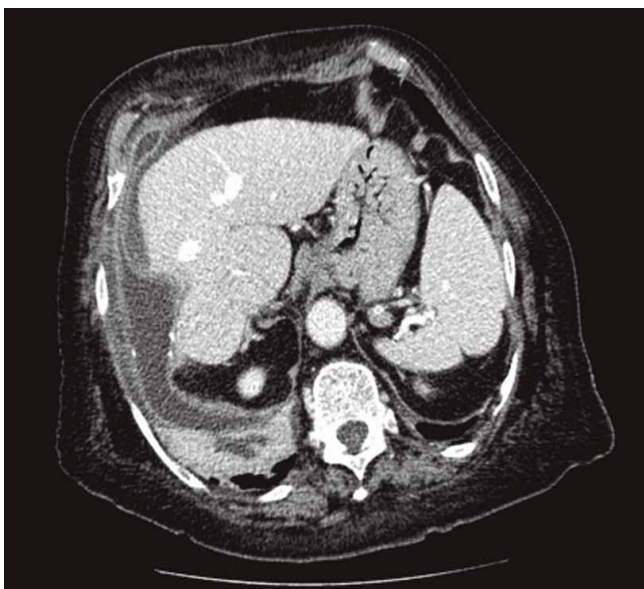
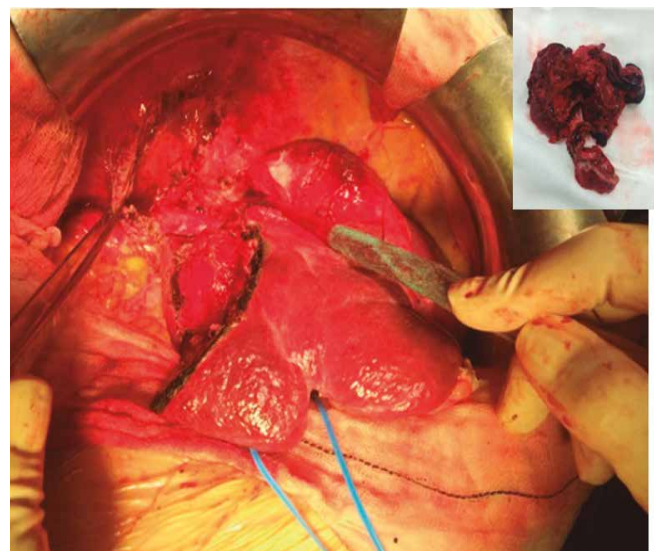


Figura 2. Imagen de RMN con sospecha de quiste hidatídico previo a su rotura.



Figura 3. Se observa la comunicación a través del diafragma donde estaba previamente el trayecto fistuloso. Se adjunta imagen del trayecto fistuloso ya extirpado.



Discusión

La hidatidosis es una parasitosis de distribución endémica en diferentes regiones (mediterránea, América del Sur, etc.) que está causada por tres especies de *Echinococcus*: *granulosus* (la más frecuente, 90%), *multilocularis* y *vogelii*.¹

En la fisiopatología de esta zoonosis el hombre es un huésped intermediario, en el que la tenia desarrolla su fase larvaria, y el perro es el huésped definitivo.²

Afecta principalmente a varones menores de 40 años en entornos rurales.¹ Sin embargo, la edad de presentación y el sexo en la hidatidosis extrahepática y extrapulmonar difieren según las series.³ El contagio se produce por contacto con animales parasitados o por la ingesta de alimentos contaminados.¹

Puede afectar cualquier órgano debido a su diseminación hematogena, siendo la localización más frecuente el hígado (70%) y el pulmón (20%). El bazo es la tercera (0,5-8%) más habitual y otras, como ósea, cutánea o renal, son excepcionales. Es rara su presentación aislada sin afectación hepática o pulmonar. Puede aparecer de forma primaria exclusivamente en un órgano extrahepático junto con la hidatidosis hepática y la pulmonar o de forma secundaria a la rotura de un quiste hidatídico hepático intraabdominal.³

Un alto porcentaje de los quistes hepáticos no llegan a producir enfermedad y mantienen un estado de equilibrio huésped/parásito durante toda la vida.⁴ Por lo tanto, lo más frecuente es que sean asintomáticos y que su diagnóstico sea incidental.³

Los síntomas más frecuentes del quiste hepático son: dolor, masa palpable, ictericia y fiebre. Las complicaciones pueden ser la infección o la rotura del quiste. Los quistes pulmonares por la diseminación del parásito por el árbol traqueo-bronquial pueden producir tos, hemoptisis y vómica.⁴ Es rara la hidatidosis pleural que no afecta al árbol traqueo-bronquial, y puede cursar con insuficiencia respiratoria grave por derrame pleural y empiema o con cuadros anafilácticos.²

En cuanto al diagnóstico, disponemos de diferentes técnicas: la serología de hidatidosis y las pruebas de imagen donde se observará la presencia del quiste.³ Para la serología existen métodos de inmunoanálisis (ELISA) y Western Blot que detecta anticuerpos específicos contra antígenos del parásito. El ELISA es más útil para cribado y el Western Blot para confirmación diagnóstica en adultos (en niños, el Western Blot). La negatividad de estas pruebas no descarta la presencia del quiste en pacientes asintomáticos ni en sintomáticos. Para las pruebas de imagen se recomienda en primer lugar la ecografía abdominal y en casos dudosos la TC o la RMN.⁴

En la ecografía del quiste hepático se utiliza la escala diagnóstica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se divide en cinco estadios (hialino, multivesicular, membrana desprendida, heterogéneo predominantemente sólido y calcificado). Según el estadio del quiste y la clínica del paciente se programará la periodicidad de sucesivas ecografías de control. En el caso de la hidatidosis pulmonar se recomienda radiografía de tórax.⁴

En su evolución el quiste hidatídico hepático puede tener diferentes complicaciones, siendo el tránsito hepatotorácico una de las más graves, con una frecuencia del 2 al 4,4%. Un 14,3% de estos presentarán una fístula bilio-bronquial. Contribuyen a la migración del quiste al tórax la localización en segmentos hepáticos adyacentes al hemidiafragma derecho, el gran tamaño, infección, comunicación a la vía biliar, trauma en una periquística fibrocálcica y la diferencia presión positiva intraabdominal - presión negativa intratorácica.⁵ No es infrecuente que estas lesiones se encuentren infectadas y produzcan un absceso secundario.⁶

Esta grave complicación tiene indicación de tratamiento quirúrgico.⁵ La mortalidad quirúrgica oscila entre 0,9-3,6%, y hasta el 9,7% cuando hay una fístula bronco-biliar. El pronóstico empeora en sucesivas cirugías.⁶

Se interviene a aquellos pacientes con quistes activos, complicados o sintomáticos.³ Entendemos como quistes complicados aquellos con abscesos, rotura a cavidad abdominal, apertura a vía biliar o tránsito toraco-abdominal.⁴

Una vez diagnosticado podemos decidir entre las distintas opciones terapéuticas:

- Observación periódica en pacientes asintomáticos, quistes inactivos o rechazo de la cirugía.

- Tratamiento médico con albendazol para estabilizar la enfermedad o como paso previo a la cirugía. En la hidatidosis hepática y pulmonar disminuye el número de larvas.³ Se pautan 10 mg/kg/día (dosis máxima en adultos de 800 mg/día y en niños de hasta 40 kg 400 mg/día) en dos tomas diarias durante tres ciclos de treinta días. Se realizarán controles analíticos periódicos con perfil hepático y creatinina y, en caso de alteración de los mismos, se procederá a interrumpir el tratamiento durante quince días para reintroducirlo después si mejoran los parámetros analíticos. Si persisten los efectos adversos se suspenderá el albendazol. Como efectos adversos del mismo destacan leucopenia, aumento de enzimas hepáticas y/o bilirrubina. Está contraindicado en embarazo, lactancia, epilepsia, hepatopatía crónica, hipersensibilidad a uno de sus componentes o paciente menor de dos años.⁴

- Drenaje percutáneo que puede combinarse con albendazol. Útil en pacientes de alto riesgo, hidatidosis diseminadas o rechazo de la cirugía.³

- Cirugía: las premisas son erradicar el parásito, evitar la recidiva y disminuir la morbimortalidad, por eso deberá adecuarse al paciente que estemos tratando.⁴ Se realizará debridamiento del espacio pleural transdiafragmático, lavado profuso y colocación de drenajes torácicos. La exéresis completa del quiste hidatídico hepático conlleva menor riesgo de complicaciones y de recidivas.² La técnica de elección es la quistectomía total, salvo en el bazo, que se recomienda la esplenectomía.³

Siempre que sea posible se recomienda quimioprofilaxis preoperatoria con albendazol 10 mg/kg/día durante al menos quince días y después de la intervención quirúrgica.

Por todo ello, el tránsito hepatotorácico de un quiste hidatídico, aunque es poco frecuente, puede tener consecuencias graves, por lo que debemos sospecharlo por su clínica o en pacientes con hidatidosis previa conocida para poder tratarlo de manera precoz de la forma más adecuada acorde al estado general del paciente.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Sostén financiero. No se solicitó ningún apoyo financiero para la elaboración del caso clínico.

Referencias

1. Fernández-Lahera J, Mediano O, Sarró M, Alcolea S, Rojo B, Fernández I, Romera D, Álvarez-Sala R. Tránsito hepatotorácico de un quiste hidatídico hepático evolucionado. *Rev Patol Respir* 2006; 9: 141-142.
2. García A, Lladó L, Torras J, Ramos E, Rafecas A. Hidatidosis hepática gigante con fístula quistopleural e hidatidosis pleural. *Cir Esp* 2007; 82: 177-179.
3. Adel F, Ramia JM, Gijón L, de la Plaza-Lamas R, Arteaga-Peralta V, Ramiro-Pérez C. Hidatidosis extrahepática y extrapulmonar. *Cirugía y Cirujanos* 2017; 85: 121-126.
4. Pinto PP. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hidatidosis. *Rev Chil Cir* 2017; 69: 94-98.
5. Muñoz C, Burgos L, Fonseca V. Fístula biliobronquial de origen hidatídico. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 504-506.
6. Manterola C, Ávila N, Seco J, Ulloa P, Moraga J. Tránsito hepatotorácico, complicación evolutiva de la hidatidosis hepática. Características clínicas y morbilidad de una serie prospectiva de pacientes intervenidos quirúrgicamente. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 345-349.

Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Raoultella planticola* - a rare case with literature review

Joana C Branco, Ana M Oliveira, David Horta, Jorge Reis

Gastroenterology Department/Servicio de Gastroenterologia - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora, Portugal.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):150-152

Recibido: 17/01/2018 / Aceptado: 05/12/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Summary

Raoultella planticola are Gram-negative bacteria that cause very rarely infections and affect mainly immunocompromised patients. We present the case of a 76-year-old man, with past medical history of alcoholic liver cirrhosis Child-Pugh B and insulin-dependent type 2 diabetes mellitus that was diagnosed with spontaneous bacterial peritonitis caused by *R. planticola*, which was successfully treated with ceftriaxone. To our knowledge this is the second documented report of *R. planticola* infection in a cirrhotic patient and spontaneous bacterial peritonitis.

Key words. Peritonitis, alcoholic liver cirrhosis, gram-negative bacteria.

Peritonitis bacteriana espontánea causada por *Raoultella planticola* - Caso raro con revisión de la literatura

Resumen

Raoultella planticola es una bacteria Gram-negativa que raramente causa infecciones y afecta especialmente a pacientes inmunocomprometidos. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 76 años, con antecedentes personales de cirrosis hepática alcohólica Child-Pugh B y diabetes mellitus tipo 2 insulinotratada, con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea causada por *R. planticola*, tratada con éxito con ceftriaxone. Después de la revisión bibliográfica hemos constatado que este es el segundo caso de infección documentada en un paciente con cirrosis hepática por *R. planticola* y peritonitis bacteriana espontánea.

Palabras claves. Peritonitis, cirrosis hepática alcohólica, bacterias gram-negativas.

Abreviaturas

R. planticola: *Raoultella planticola*

SBP: spontaneous bacterial peritonitis

Raoultella planticola (*R. planticola*) are Gram-negative bacteria that cause essentially opportunistic infections in immunocompromised patients as they are not a highly virulent pathogen.¹ They are emerging pathogens and the number of case reports relating its infectious potential has been increasing over the past years. There is yet only

Correspondencia: Joana C Branco
Gastroenterology Department - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E. - IC 19, 2720-276. Amadora, Lisboa, Portugal
Tel.: 00351 919742885
Correo electrónico: cbranco.joana@gmail.com

one supposed report of a spontaneous bacterial peritonitis (SBP) to this microorganism. In regard to this, our aim is to describe the second case report of an SBP to *R. planticola* and to review the literature about *R. planticola* infections.

Case report

A 76-year-old man was hospitalized in the gastroenterology ward for ascites and dyspnea. His past medical history was relevant for alcoholic liver cirrhosis (now abstinent) Child-Pugh B (8 points) with portal hypertension and a previous episode of decompensation by esophageal varices rupture, with a regular follow-up in the gastroenterology consultation, with no previous history of SBP. He also had insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. He was medicated with furosemide, spironolactone, lactitol and insulin.

The patient has presented to the Emergency Department after a fall from his own height which resulted in a trochanteric fracture of the left femur. As he showed concomitantly ascites and a right pleural effusion, with consequent dyspnea, he was transferred to the gastroenterology ward for preoperative stabilization. At the physical exam he had hepatic encephalopathy grade 1, diminished vesicular murmur on the bottom half of the right thorax and tension ascites. Laboratory blood tests showed a normocytic normochromic anemia with a hemoglobin of 10.7 g/dL, thrombocytopenia of 39000/uL, a prolonged INR of 1.6, normal liver tests except for elevated total bilirubin, of 2.4 mg/dL (at the expense of the unconjugated fraction), hypoalbuminemia of 2.8 g/dL, creatinine of 1.7 mg/dL, urea of 45 mg/dL and C-reactive protein of 2.6 mg/dL. At this point, he had a Child-Pugh score of 10 (class C) and a MELD of 20. Chest X-ray showed a right pleural effusion on the bottom half of the right thorax, with no consolidations or images suggestive of pneumonia. We performed both paracentesis and thoracentesis. In the ascitic fluid the serum-ascites albumin gradient was 0.9, suggestive of portal hypertension and 3394 neutrophils/uL were observed, which was compatible with a SBP. On the cultural microbiologic exam (in Bactec) *R. planticola* was isolated, sensitive to ceftriaxone, with no other microorganisms. In the pleural fluid (PF) showed a PF/serum protein of 0.2, PF/serum LDH of 0.3 and a PF LDH 2/3 inferior to the serum LDH, characteristics suggestive of a hepatic hydrothorax, and the microbiologic exam was negative. Urine and blood cultures were also negative. The patient completed seven days of ceftriaxone and the standard protocol of albumin for SBP with a good clinical and laboratorial response, namely a fall of 30% in the neutrophils of the ascitic fluid 48 hours after the initiation of the antibiotic. The patient achieved reasonable ventilatory conditions and was transferred to the orthopedics ward and submitted to a reduction of the

fracture. Nevertheless, he developed nosocomial pneumonia to *Escherichia coli* which lead to acute-on-chronic liver failure stage 3 and, subsequently, his death.

Discussion

The bacteria of the genus *Raoultella* are *Enterobacteriaceae* that have been isolated in various environments such as plants, soil, water, food, animals and humans,¹ where they can colonize the upper respiratory or the digestive tracts² - rarely both - and they can also survive in the hospital environments.³ Four species belong to the genus: *R. planticola*, *Raoultella ornithinolytica*, *Raoultella terrigena* and *Raoultella electrica*.¹ *Raoultella* spp. have been recognized as increasingly important pathogens in recent years. The most important - for its clinical significance - are *R. planticola* and *R. ornithinolytica* strains.¹ *Raoultella* is not a highly virulent pathogen and the pathogenesis of infection is related to the presence of lipopolysaccharide, polysaccharide capsule, fimbriae, siderophores, toxin, hydrolytic enzymes, bacteriocins and its ability to form biofilm.¹

After the identification of *R. planticola* in 1981, the first report of a human infection was published in 1984 in a patient with sepsis⁴ and until December 2017 there have been 45 published case reports,^{1, 5-19} and there is also a recent case series which comprises 42 cases of infection by this microorganism.¹⁰ The infection sites are listed by frequency: bloodstream infections (32 cases), urinary tract infection (16 cases), pneumonia (11 cases), cholangitis (5 cases), pancreatitis (3 cases), cholecystitis (3 cases), conjunctivitis (2 cases), surgical site infection (3 cases), secondary bacterial peritonitis (2 cases), joint infection (2 cases), prostatitis (1 case), cellulitis (1 case), necrotizing fasciitis (1 case), enterocolitis (1 case), oral mucositis (1 case), infection of a cardiac implantable electronic device (1 case), liver abscess (1 case) and dialysis-related peritonitis (1 case).

Another important aspect to emphasize is the immunocompromised state of almost all patients, with considerable underlying comorbidities. The main pointed risk factors for infection by these genera are: ^{1, 14} enteral feeding tubes; premature, newborns and infants; prolonged hospitalization in ICU; long-term antibiotic therapy; chemotherapy and cancer; steroid use; diabetes mellitus and chronic renal insufficiency; endoscopic procedure and catheters. Until now, there has been only one report of this infection in a cirrhotic patient, presumably due to SBP,¹⁶ although infections in cirrhosis are prevalent, in particular SBP, which affects 10 to 33% of cirrhotic hospitalized patients and portends high short-term mortality,²⁰ and is mainly related to renal dysfunction and elevated MELD score (both present in this patient).

R. planticola is usually antibiotic sensitive and these infections have typically been treated with third - to fourth-generation cephalosporins (as in this case report) or fluoroquinolones (alone or with aminoglycosides)¹. Nevertheless, they can acquire genes of antibiotic resistance, which may affect an increase in isolation of multi-drug-resistant strains.¹

With this case we pretend to advertise for two important aspects of the infection by *R. planticola*: the potential of infecting cirrhotic patients – which constitutes a state of immunosuppression – and of causing SBP, a severe infection in these patients.

Authors' contributions - according to ICMJE criteria for authorship:

Concept and design: JCB, JR.

Analysis and interpretation of the data: JCB, AO.

Article writing: JCB, AO, DH.

Content review: DH, JR.

Final approval: JR.

Conflict of interest disclosure. All authors report having NO conflicts of interest.

Funding sources. This work has NOT received any funding sources.

References

1. Sekowska A. *Raoultella* spp. – clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics. *Folia Microbiol* 2017; 62: 221-227.
2. Podschun R, Acktun H, Okpara J, Linderkamp O, Ullmann U, Borneff Lipp M. Isolation of *Klebsiella planticola* from newborns in a neonatal ward. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2331-2332.
3. Freney J, Gavini F, Alexandre H, Madier S, Izard D, Leclerc H, Fleurette J. Nosocomial infection and colonization by *Klebsiella trevisanii*. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 948-950.
4. Freney J, Fleurette J, Gruet LD, Desmonceaux M, Gavini F, Leclerc H. *Klebsiella trevisanii* colonisation and septicaemia. *Lancet* 1984; 21: 909.
5. Sitaula S, Shahrrava A, Al Zoubi M, Malow J. The first case report of *Raoultella planticola* liver abscess. *IDCases* 2016; 5: 69-71.
6. de Campos FP, Guimaraes TB, Lovisolo SM. Fatal pancreatic pseudo cyst co-infected by *Raoultella planticola*: an emerging pathogen. *Autops Case Rep* 2016; 6: 27-33.
7. Sia CS, Wilson S, Ananda-Rajah M, Mills J, Aung AK. Refractory *Raoultella planticola* peritonitis in a HIV positive patient. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 979-980.
8. Pan Z, Liu R, Zhang P, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Combination of tigecycline and levofloxacin for successful treatment of nosocomial pneumonia caused by a New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing *Raoultella planticola*. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 127-131.
9. Merino Rodríguez E, Rebolledo Olmedo S, Miquel Plaza J. Bacteremia with *Raoultella planticola* in the setting of acute pancreatitis complicated with acute cholangitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 479.
10. Adjodah C, D'Ivernois C, Leyssene D, Berneau JB, Hemery Y. A cardiac implantable device infection by *Raoultella planticola* in an immunocompromized patient. *JMM Case Rep* 2017; 4: e005080.
11. Bardellini E, Amadori F, Schumacher RF, Foresti I, Majorana A. A new emerging oral infection: *Raoultella planticola* in a boy with haematological malignancy. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017; 18: 215-218.
12. Atıcı S, Alp Ünkar Z, Öcal Demir S, Akkoç G, Yakut N, Yılmaz Ş, Erdem K, Çınar Memişoğlu A, Ülger N, Soysal A, Özek E, Bakır M. A rare and emerging pathogen: *Raoultella planticola* identification based on 16S rRNA in an infant. *J Infect Public Health* 2018; 11: 130-132.
13. Ulukent SC, Sarici İS, Alper Sahbaz N, Ozgun YM, Akca O, Sanlı K. Is it necessary to specifically define the cause of surgically treated biliary tract infections? a rare case of *Raoultella planticola* Cholecystitis and Literature Review. *Case Rep Infect Dis* 2017; 2017: 4181582.
14. Demiray T, Koroglu M, Ozbek A, Altindis M. A rare cause of infection, *Raoultella planticola*: emerging threat and new reservoir for carbapenem resistance. *Infection* 2016; 44: 713-717.
15. Subedi R, Dean R, Li W, Dharmoon A. A novel case of *Raoultella planticola* osteomyelitis and epidural abscess. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.
16. Povlow MR, Carrizosa J, Jones A. *Raoultella planticola*: bacteremia and sepsis in a patient with cirrhosis. *Cureus* 2017; 9: e1508.
17. Yoshida N, Tsuchida Y. Palm atheroma infection caused by *Raoultella planticola*. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.
18. Kalaria SS, Elliott K, Combs N, Phillips LG. *Raoultella planticola*: a rare cause of wound infection. *Wounds*. 2017; 29: E103-E105.
19. Yamamoto S, Nagatani K, Sato T, Ajima T, Minota S. *Raoultella planticola* bacteremia in a patient with early gastric cancer. *Intern Med* 2018; 57: 1469-1473.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.

Leiomioma de íleon: reporte de un caso

Juan Carlos Urbina Rodríguez,¹ Nadia Malpartida Beraún,² Ítalo Jesús Álvarez Arangoitia,¹ Wilder Ramos Castillo³

¹ Escuela de Medicina Humana. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

² Servicio de Gastroenterología.

³ Servicio de Anatomía Patológica y Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):153-158

Recibido: 24/01/2018 / Aceptado: 19/06/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

Los leiomiomas son neoplasias benignas de músculo liso que pueden ser encontradas ocasionalmente en el intestino delgado y representan una causa rara de hemorragia gastrointestinal. Se reporta el caso de una mujer de 58 años con antecedentes de cinco episodios de hemorragia gastrointestinal, transfusiones de sangre y anemia crónica en el último año. Consulta por dolor en el hemiabdomen inferior, melena, hematoquezia, náuseas y astenia que había presentado durante los cuatro días previos. Los estudios de laboratorio revelaron solo anemia moderada. En la ecografía se observó una masa pélvica en la región paravesical derecha, de bordes definidos, vascularizada y con un diámetro de 60 x 40 milímetros. Se realizó la cirugía en la que se extrajo una tumoración

dependiente del íleon distal a 100 centímetros de la válvula ileocecal, muy vascularizada, firmemente adherida al asa intestinal, de consistencia renitente y ubicada en el borde antimesentérico. El estudio anatomopatológico reveló un leiomioma de íleon, positivo para marcador alfa actina y negativo para CD117 y S-100.

Palabras claves. Leiomioma, hemorragia gastrointestinal, íleon.

Ileon's leiomioma: a case report

Summary

Leiomyomas are benign neoplasms of smooth muscle that can occasionally be found in the small intestine and represent a rare cause of gastrointestinal hemorrhage. We report a case of a 58-year-old woman with a history of five previous episodes of gastrointestinal hemorrhage, blood transfusions and chronic anemia in the last year. She presented pain in the lower abdomen, melena, hematochezia, nausea and asthenia during the previous four days. The auxiliary laboratory studies revealed only moderate anemia. Ultrasound showed a pelvic mass in the right paravesical region, with defined edges, vascularization and a diameter of 60 x 40 millimeters. Surgery was performed in which distal ileum-dependent tumor was extracted at 100 centimeters from the ileocecal valve, highly vascularized, firmly attached to the intestinal

Correspondencia: Juan Carlos Urbina Rodríguez
Conjunto Habitacional San Joaquín J-103 IV etapa
Tel.: 051 968340644
Correo electrónico: u201210412@upc.edu.pe

loop, of renitent consistency and located on the antimesenteric border. The anatomopathological study revealed an ileum leiomyoma, positive for alpha actin marker and negative for CD117 and S-100.

Key words. *Leiomyoma, gastrointestinal hemorrhage, ileum.*

Las neoplasias del intestino delgado son raras y comprenden solo del 1 al 5% de todas las neoplasias gastrointestinales.¹ Los leiomiomas son neoplasias benignas provenientes del músculo liso. En el tracto gastrointestinal, el estómago es el órgano más comúnmente afectado, seguido del intestino delgado, donde el yeyuno es la porción afectada con más frecuencia.²

Su crecimiento puede tener patrones intraluminal, intramural y extraluminal. La sintomatología es variable y depende de la localización y la vascularización del tumor. Debido a su naturaleza benigna, estos tumores son generalmente asintomáticos al principio, por lo cual el diagnóstico se obtiene de manera accidental. Sin embargo, cuando presenta síntomas, la hemorragia es su presentación más común, seguida de obstrucción por intususcepción o crecimiento hacia el lumen.³

A continuación, presentaremos un reporte de caso de una mujer de 51 años con hemorragia digestiva baja de origen desconocido y anemia severa crónica secundaria a leiomioma en íleon distal.

Caso clínico

Mujer de 51 años de edad, residente en Perú, con antecedentes de múltiples hospitalizaciones en el último año debido a la presencia de melena y hematoquezia, así como de anemia crónica (8,2 mg/dL a 11,4 mg/dL), que requiere transfusión sanguínea. En dichas oportunidades los estudios endoscópicos no fueron contributivos.

La paciente refiere un tiempo de enfermedad del episodio actual de cuatro días. Presenta dolor abdominal tipo cólico en hemiabdomen inferior de moderada intensidad, melena 1 a 2 veces al día, hematoquezia 3 a 4 veces al día, náusea y astenia. Al examen físico: TA: 100/60mmHg, FC: 98 latidos por minuto, FR: 18 respiraciones por minuto y SaO₂: 97%. La paciente estaba despierta, en regular estado general, con palidez +/-++++ y tinte ictérico en piel. El abdomen blando, depresible, ruidos hidroaéreos de adecuado tono y frecuencia, con ausencia masas palpables y presencia de leve dolor en hemiabdomen inferior. Se le realizan exámenes auxilia-

res en los que se halla anemia moderada (con hemoglobina 8,9 mg/dL), discreta leucocitosis sin desviación izquierda (11.030/ml), plaquetopenia leve (144.000/ml), hipoalbuminemia (3,3 mg/dL), hiperbilirrubinemia a predominio indirecto (bilirrubina total 3,5 mg/dL, bilirrubina indirecta 2,6 mg/dL, bilirrubina directa 0,8 mg/dL).

Se realiza una endoscopía alta: se describe el estómago con eritema difuso incipiente en la mucosa de cuerpo y el duodeno con abundante contenido bilioso; las demás estructuras sin alteraciones. Impresión diagnóstica: gastritis superficial leve. Se realiza una colonoscopia: lesión elevada a 20 cm de la válvula ileocecal correspondiente a un adenoma tubular según estudio de anatomía patológica. También se realiza una ecografía abdominal: hígado con leve aspecto esteatótico, vesícula biliar ausente, resto de las estructuras sin alteraciones. Se observa una masa sólida de bordes definidos de 60 x 40 mm, de ubicación paravesical derecha que no llega a contactarla, impresiona en contacto con el fondo uterino que muestra vascularización, se destaca una imagen fistulosa periférica a la lesión (Figura 1).

Con base en la sintomatología y los resultados previos se sugiere la impresión diagnóstica de hemorragia digestiva de origen desconocido, a descartar neoplasia maligna versus tumoración vascular. Posteriormente, se realiza un estudio gammagráfico con glóbulos rojos marcados, en el cual se evidencia una captación patológica persistente en hipogastrio, proyectada en región paravesical derecha y adyacente a las asas intestinales descritas, hallazgos que son sugerentes de corresponder a una tumoración vascularizada (Figura 2).

Se procede a realizar una angiotomografía: lesión ocupante de espacio de 58 x 45 x 45 milímetros (diámetros máximos ventrodorsal/latero-lateral/cráneo-caudal) de densidad blanda, que no presenta calcificaciones, con probable dependencia intramural de asa ileal distal sobre fosa ilíaca derecha y que impronta mucosa adyacente. Muestra isodensidad a vasos arteriales de la arteria mesentérica superior en la fase arterial y venosa, lo que sugiere presencia de cortocircuitos arteriovenosos (Figura 3). Impresiona dependencia vascular arteriovenosa de mesentérica superior. Los hallazgos descritos sugieren comportamiento benigno con probable etiología vascular y con menor probabilidad de tratarse de un proceso neoplásico de baja agresividad con cortocircuitos arteriovenosos. Con los nuevos resultados se hace el diagnóstico de tumoración vascular dependiente del íleon distal.

Figura 1. Ecografía abdominal que muestra una masa pélvica en la región paravesical derecha. Presenta bordes definidos, vascularización y un diámetro de 60 x 40 mm.

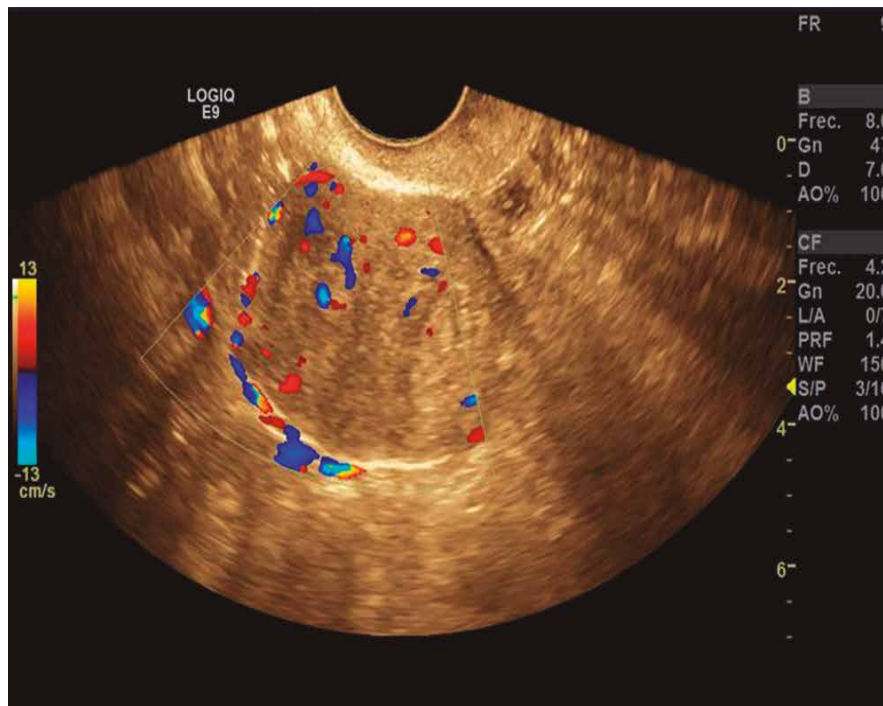


Figura 2. Gammagrafía con glóbulos rojos marcados que muestra una acumulación progresiva del radiofármaco proyectado en el hipogastrio lateralizado a la derecha. Los hallazgos sugieren tumoración vascularizada adyacente a asas intestinales delgadas (íleon).

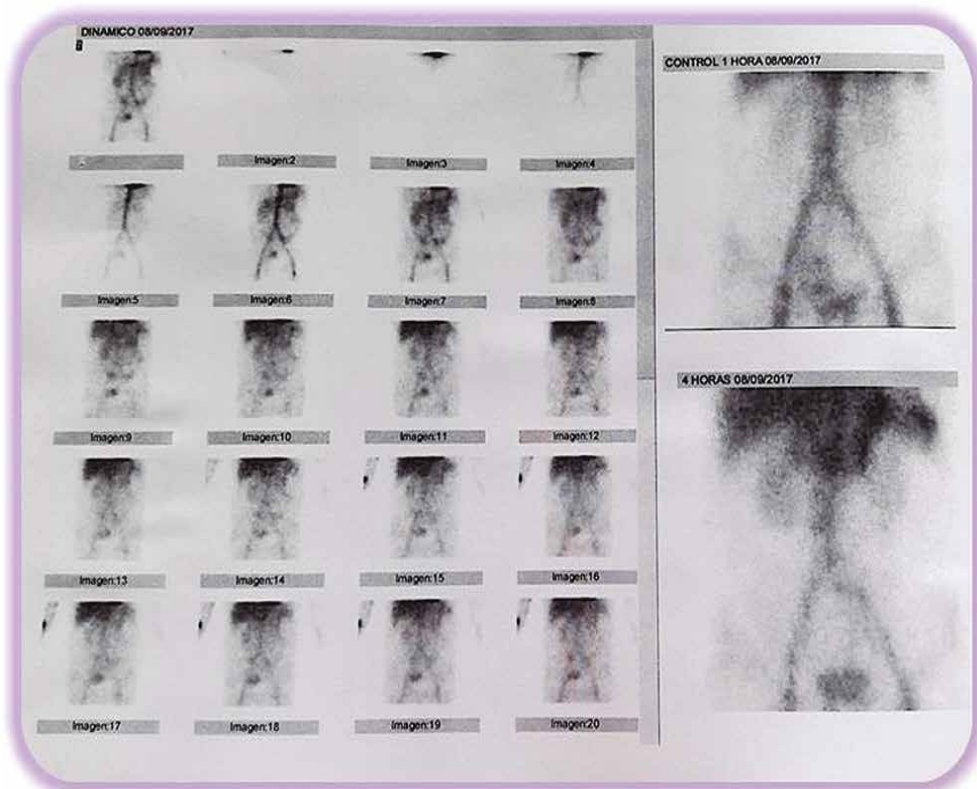
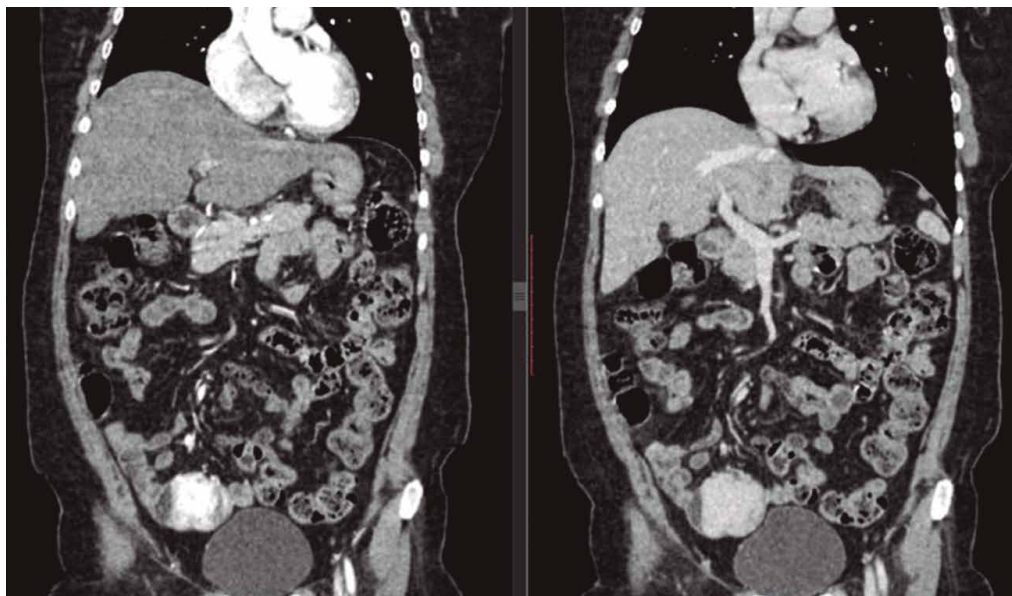


Figura 3. Presencia de lesión ocupante de densidad blanda, sin calcificaciones y con probable dependencia intramural de asa ileal distal sobre FID. Impresiona dependencia vascular arteriovenosa de la arteria mesentérica superior. Sugiere comportamiento benigno con probable etiología vascular.



Se decide realizar laparotomía exploratoria con resección intestinal más anastomosis latero-lateral. Se halla tumoración dependiente de íleon distal a 100 cm de válvula ileocecal de 6 x 6 cm, muy vascularizada, firmemente adherida a asa intestinal pero libre de resto de estructuras, de consistencia renitente que se ubica en borde antimesentérico.

El examen anatomopatológico de la pieza operatoria concluye: neoplasia mesenquimal de pared del intestino delgado, de 5 x 3,5 cm de diámetro, localizada a 2 cm de borde quirúrgico más cercano. La tumoración tiene patrón fusiforme y se dispone a nivel de submucosa y muscular propia sugerente. El estudio inmunohistoquímico revela positividad a marcador alfa actina (Tabla 1).

La paciente fue dada de alta sin otra complicación y hasta el momento del presente reporte se encuentra asintomática.

Discusión

En el caso se presenta una mujer de 51 años, con antecedentes de melena y hematoquezia, anemia crónica y que requirió transfusión sanguínea.

Sin embargo, la mayoría de las hemorragias del intestino delgado son de presentación insidiosa, estables y ocultas. La prevalencia de lesiones del intestino delgado se ha estimado en ~ 5-10% en pacientes con hemorragia gastrointestinal. En pacientes con hematemesis, melena y después de haber tenido una endoscopia superior y co-

Tabla 1. Resultado de inmunohistoquímica.

Pruebas de inmunohistoquímica	Resultado
Alfa actina	Positivo
CD117	Negativo
S-100	Negativo
Ki-67	< 2%

lonoscopia inicial negativas o incompletas, como en el caso de la paciente. Una segunda evaluación deberá realizarse explorando el intestino delgado.⁴

El diagnóstico en pacientes hemodinámicamente estables con hemorragia activa se puede realizar mediante una TC multifásica (CTA) para identificar el sitio del sangrado. En cambio, en pacientes con sangrado gastrointestinal agudo y tasas más lentas de sangrado (0,1-0,2 ml / min) se debe realizar una gammagrafía con glóbulos rojos marcados.⁴ Posterior a la realización de estos estudios, se plantearon los diagnósticos diferenciales de neoplasia de probable etiología vascular como hemanjioma, angiodisplasia y telangiectasia; o neoplasia con cortocircuitos arteriovenosos.

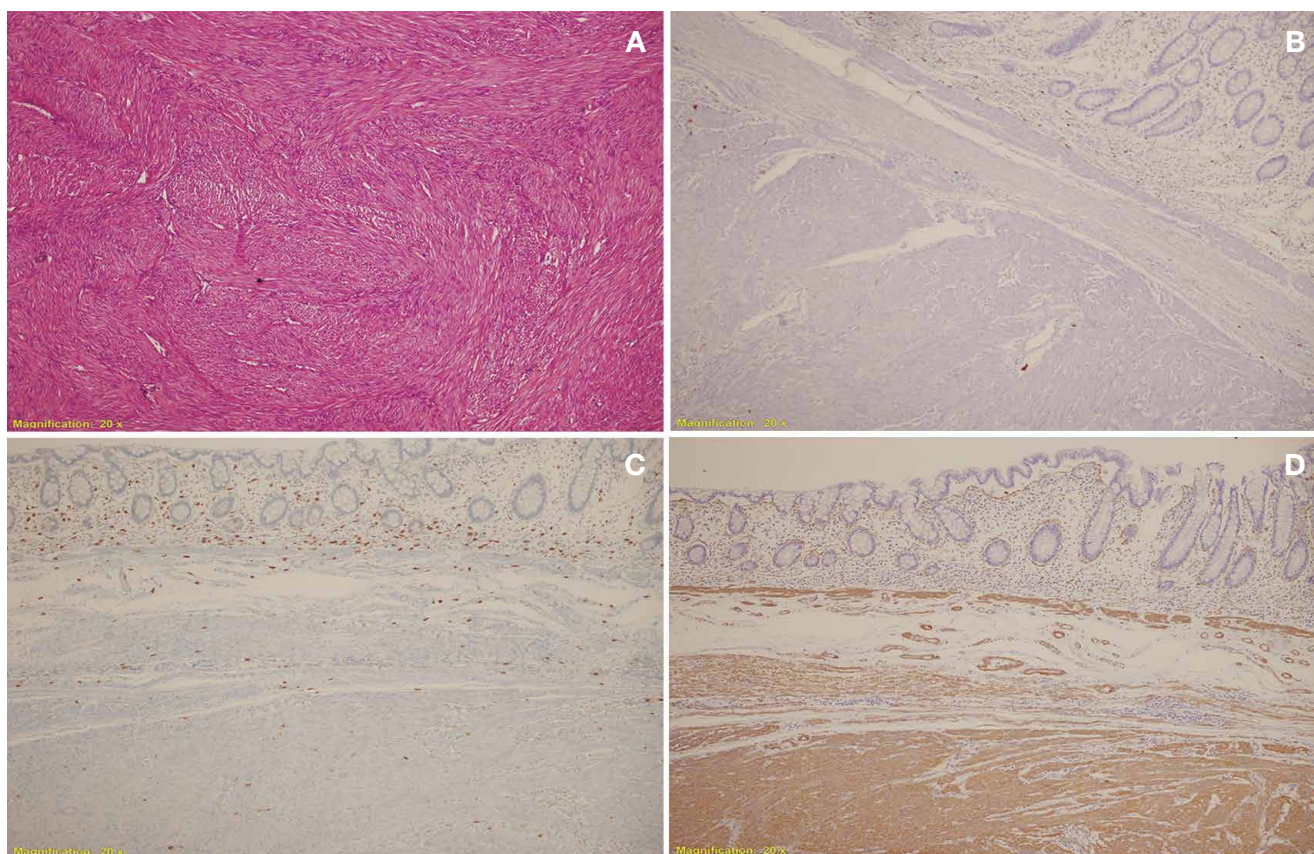
En cuanto al tratamiento quirúrgico, en casos de hemorragia masiva del intestino delgado, puede ser útil y muestra resultados excelentes con lesiones discretas, como tumores o malformaciones arteriovasculares localizadas. Las lesiones más difusas, como las angioectasias múltiples, se tratan endoscópicamente en la operación.⁴

En el estudio anatomopatológico se reveló un leiomoma de íleon. Este tipo de tumores pueden ser asintomáticos, o pueden ser muy vasculares y ulcerarse, siendo el frecuente sangrado. Con menos frecuencia se presenta obstrucción por invaginación intestinal o crecimiento intraluminal.⁵

Asimismo, un estudio realizado en un hospital de referencia en Perú encontró que en más del 50% la hemorragia digestiva baja se asociaba a enfermedad diverticular colónica (47,5%) y proctitis actínica (10,9%), y en un 3,5% era de origen indeterminado.⁶ Los leiomomas se encuentran dentro del grupo de causas de hemorragia digestiva procedente del intestino delgado, y en Perú dentro del grupo indeterminado debido a que hay un bajo reporte de casos sobre esta etiología.

Los leiomomas se originan en el músculo liso, la *muscularis mucosae* e incluso en la musculatura de los pequeños vasos de la pared digestiva. Por lo general, son lesiones infiltrantes, que también toman la forma de protuberancias polipoides y raramente de tumores

Figura 4. A. Cortes histológicos con hematoxilina-eosina a 10X que muestra proliferación neoplásica de células fusiformes musculares lisas con un patrón en remolino, en capa muscular de intestino delgado. Inmunohistoquímica: **B.** Negativo para S100. **C.** Negativo para CD117. **D.** Positivo para actina de músculo liso.



exofíticos.⁷ Las características tomográficas del leiomioma no son específicas e indistinguibles de otros tumores estromales gastrointestinales; la mayoría de los casos se presentan como masas polipoides o intramurales homogéneas redondas, bordes lisos y captadoras de contraste. Generalmente son lesiones solitarias y pueden ser clasificados según su ubicación en subseroso, intramural o submucoso.⁵

En cuanto a inmunohistoquímica, los leiomiomas muestran casi siempre expresión difusa positiva para los marcadores Alfa actina de musculo liso (SMA), desmina y caldesmon y son negativos para S100, CD34 y CD117.⁸ En el presente reporte se observó positividad a SMA y resultados negativos para S100 y CD117 (Figura 4). Los otros estudios no fueron explorados.

Consideramos que el presente reporte es de utilidad por la presentación infrecuente de los leiomiomas en el intestino delgado. Además de la importancia del estudio de inmunohistoquímica de las neoplasias estromales aporta información relevante en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Sostén financiero. No se solicitó ningún apoyo financiero para la elaboración del caso.

Referencias

1. Wroński K, Kaczor J, Masłowski Z. Duodenal leiomyoma - a rare case report. *Magy Seb* 2017; 70: 232-234.
2. García E, Ruescas F, Estaire M, Martín J, González L. Anorectal leiomyoma: a case report and literature review. *Revista de Gastroenterología de México* 2014; 79: 58-60.
3. Cengiz H, Yıldız S, Kaya C, Ekin M. A diagnostic dilemma of acute abdomen in pregnancy: Leiomyoma of the small intestine. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 60-62.
4. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-1287.
5. Sokhandon F, Al-Katib S, Bahoura L, Copelan A, George D, Scolla D. Multidetector CT enterography of focal small bowel lesions. *Abdom Radiol* 2017; 42: 1319-1341.
6. Rojas-Domínguez J, Carvallo-Michelena A, Piscocoy A, Guzmán E. Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con sangrado digestivo bajo en un hospital público. *Rev Gastroenterol Per* 2016; 36: 293-303.
7. Diaconescu MR, Diaconescu S. Mesenchymal (Non-epithelial) "Non-GIST" Tumors of the Digestive Tract. *Chirurgia* 2012; 107: 742-750.
8. Leni A, Barresi V, Reggiani Bonetti L, Branca G, Caruso RA, Tuccari G. Cytohistological and immunohistochemical characteristics of spindle-shaped mesenchymal neoplasms occurring in the gastrointestinal tract. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2017; 52: 291-299.

Caso inusual de disfagia orofaríngea: enfermedad de Forestier

Mariel Tacchi, Cecilia Curvale, Raúl Matanó, Rosa Ramos

Servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):159-161

Recibido: 31/01/2018 / Aceptado: 12/09/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

La enfermedad de Forestier es una enfermedad reumatológica de etiología desconocida. Habitualmente asintomática que puede cursar con disfagia orofaríngea. Presentamos el caso de una mujer menor de 60 años, caracterizado en los estudios por imágenes.

Palabras claves. *Disfagia, forestier, hiperostosis esquelética.*

Unusual case of oropharyngeal dysphagia: Forester's disease

Summary

Forestier illness is a rheumatologic disease with an unknown etiology. It is usually asymptomatic, but it can course with oropharyngeal dysphagia. We present the case of a 60-years woman, characterized in the images studies.

Key words. *Dysphagia, Forestier, skeletal hyperostosis.*

La enfermedad de Forestier, también llamada hiperostosis esquelética idiopática difusa, es una enfermedad reumatológica con afectación sistémica que se caracteriza por la neoformación de hueso en las inserciones de ligamentos, tendones y cápsulas articulares. Su etiología permanece desconocida. Es una entidad no inflamatoria y sin otros cambios degenerativos, por lo que las complicaciones neurológicas, que rara vez presenta, son producidas por compresión. Compromete con mayor frecuencia las vértebras torácicas y lumbares, y la mayoría de los casos son asintomáticos.

Caso clínico

Paciente femenina de 56 años, que comienza con parestesias en los dedos pulgar e índice de ambas manos. Posteriormente refiere disfagia orofaríngea progresiva a predominio de alimentos sólidos de un año de evolución en el momento de la consulta, no asociada a dolor, que se intensifica en los últimos tres meses y cuenta un episodio de ahogo por aspiración de un comprimido que fue expulsado mediante un acceso de tos.

Como antecedentes personales presenta hipotiroidismo tratado y cervicalgias recurrentes producto de osteofitos cervicales. El servicio de neurología solicita una resonancia magnética (RNM) de columna cervical que informa la deshidratación total de los discos cervicales; mínima profusión posterior de los discos C3, C4, C5; protrusión disco-osteofitaria posterior bilateral a nivel C5, C6 y C7 que ocupa espacio epidural anterior; osteofitos marginales que crecen en sentido anterolateral y la médula espinal con morfología y señal normales (Figura 1).

Correspondencia: Cecilia Curvale
Avenida Calchaqui 5401 (1888). Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (011)1540878193
Correo electrónico: cecicurvale@hotmail.com

En el contexto del estudio de la disfagia se realiza una video radiología de la deglución, que evidencia: apertura del cricofaríngeo conservada, sin penetración ni aspiración del material de contraste; desplazamiento moderado de la estructura faringolaríngea, con desvío del trayecto deglutorio anterior, secundario a un engrosamiento y calcificación del ligamento anterior con protrusión posterior a nivel cervical (Figura 2A).

Para descartar patología orgánica endoluminal, se realiza una videoendoscopia digestiva alta observando como único dato positivo una imagen compatible con compresión extrínseca inmediatamente por debajo del cricofaríngeo, que no condiciona estenosis de la luz (Figura 2B).

Se decide tomar una conducta conservadora, teniendo en cuenta la indicación quirúrgica en caso de no presentar respuesta favorable. El tratamiento médico implica anal-

Figura 1. Se observa el desplazamiento anterior de la vía aérea y el trayecto esofágico a expensas de la protrusión ejercida por la calcificación del ligamento anterior a nivel cervical.

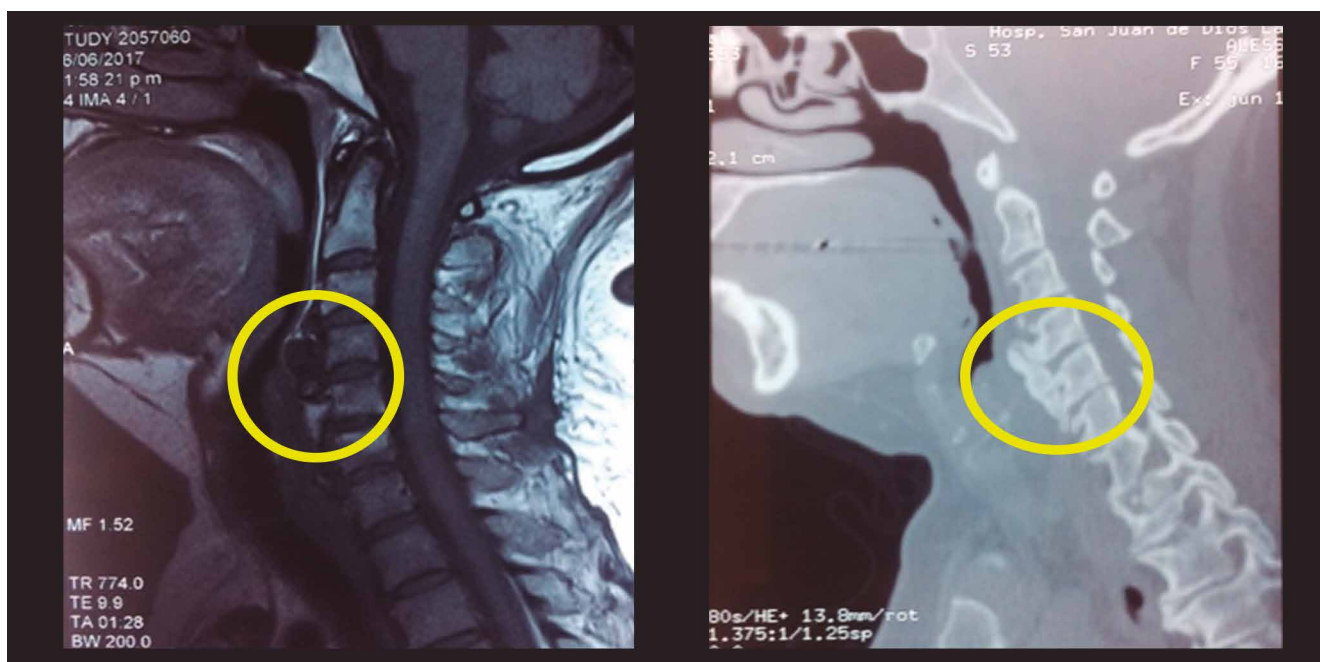
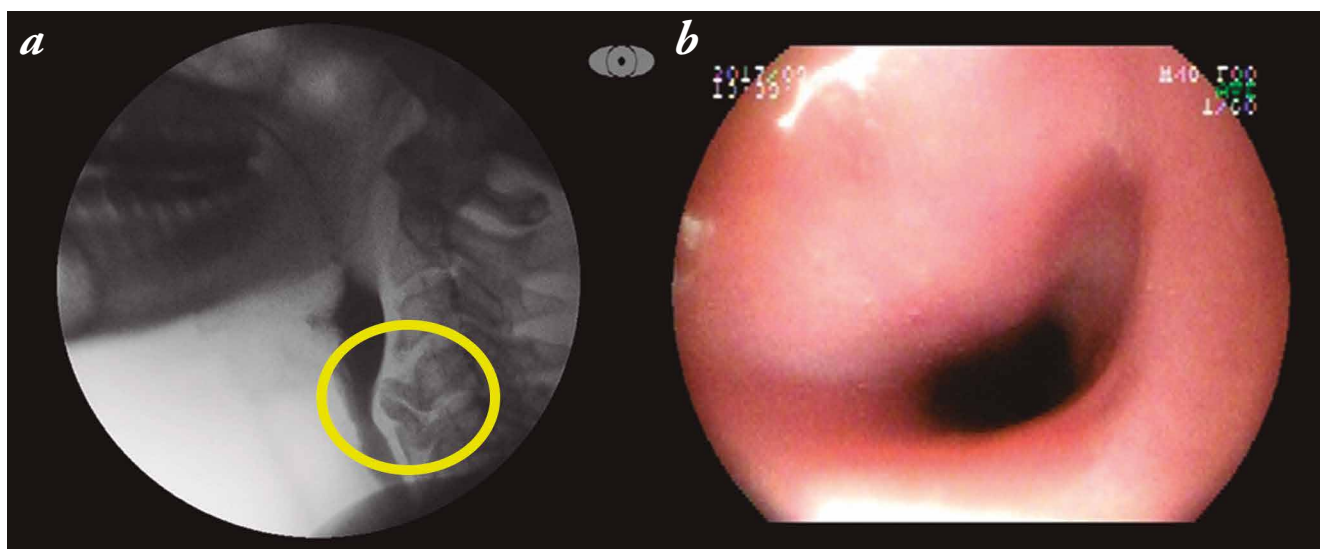


Figura 2. a) Videodeglución: desplazamiento del material de contraste a la altura de la 4ta y 5ta vértebra cervical. b) Videoendoscopia digestiva alta: compresión esofágica extrínseca.



gésicos/antiinflamatorios, modificación en la consistencia de los alimentos y rehabilitación fonoaudiológica de la deglución, con buena evolución de la paciente.

Discusión

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH) o enfermedad de Forestier es una patología que presenta como principal manifestación la osificación del ligamento longitudinal anterior y la formación de puentes óseos intervertebrales.^{1,2} Con una prevalencia estimada entre el 3 al 25% los casos, los casos se han incrementado en los últimos años como resultado de su asociación etiológica con diabetes tipo 2 y obesidad, ambos rasgos vinculados al estilo de vida occidental moderno. Algunos autores, sugieren que la conjunción de diferentes factores relacionados con la genética, factores endocrinos, anatómicos, metabólicos y ambientales podrían determinar la proliferación osteoblástica y por lo tanto el depósito óseo en el ligamento anterior.³ Smith y col. sugieren que la inmovilización podría aumentar la probabilidad de que tejido conjuntivo indiferenciado se transforme en hueso.⁴

Las repercusiones otorrinolaringológicas son descriptas con poca frecuencia: la disfagia, la disfonía y la disnea son los síntomas más comunes.^{6,7} Todas estas manifestaciones clínicas se basan en el desplazamiento aerodigestivo provocado por la calcificación ligamentaria. Presenta una relación hombre/mujer 2:1 y se observa en adultos mayores (60 años).⁷⁻¹⁰ Son pocos los reportes en menores de 50 años, lo que demuestra la rareza del presente caso.⁶

El diagnóstico es radiológico, la tomografía y la RNM lo confirman, mostrando la osificación de la porción anterior y lateral derecha del ligamento de los cuerpos vertebrales. Sus criterios diagnósticos son calcificación/osificación del ligamento longitudinal anterior a lo largo de la cara antero-lateral de los cuerpos vertebrales contiguos, conservación de la altura del disco intervertebral en las áreas afectadas, ausencia de anquilosis articular apofisaria y esclerosis de la articulación sacroilíaca.^{8,9}

La afectación cervical es menos común que sus contrapartes torácica y lumbar. Suele ser asintomática, pero cuando se manifiesta lo hace con disfagia o compromiso de la vía aérea. La manifestación digestiva puede explicarse por una inflamación crónica de la pared esofágica producto de la compresión generada por la osificación del ligamento, comprometiendo la peristalsis esofágica lo que lleva a trastornos deglutorios.⁷

Existe controversia en cuanto a la terapéutica ya que algunos autores prefieren un tratamiento conservador, con medidas higiénico-dietéticas, cambio en la consistencia de los alimentos, analgésicos/antiinflamatorios, collares cervicales y rehabilitación fonoaudiológica.⁹ Mientras

que otros autores optan por una actitud más invasiva como la cirugía de descompresión anterior (con mínima morbilidad y mejoría en la calidad de vida) para los casos más graves a pesar de ser una patología recidivante.^{8,9}

Conclusión

Si bien el diagnóstico de enfermedad de Forestier es poco frecuente, debemos mantener una alta sospecha en adultos mayores que consultan por disfagia o disfonía en quienes la endoscopia digestiva alta evidencia una protrusión de la pared posterior de la faringe o la hipofaringe sin características neoplásicas. Esto permitirá la realización adecuada de los estudios imagenológicos y un tratamiento precoz, quirúrgico o no, según corresponda.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Sostén financiero. El presente manuscrito no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Referencias

1. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 321-330.
2. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975; 115: 513-524.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol* 2008; 16: 287-292.
4. Iskander HG, Nazir HG, Mounir M. Laryngeal and pharyngeal disorders in vertebral ankylosing hyperostosis. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 659-664.
5. Hartmann S, Tschugg A. Analysis of the literature on cervical spine fractures in ankylosing spinal disorders. *Global Spine Journal* 2017; 7: 469-481.
6. Rodrigo Urzúa B, Maritza Rahal E. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, respect of two cases. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2012; 72: 267-272.
7. García García M. Enfermedad de Forestier-Rotés-Querol: progresión radiológica cervical y aparición de disfagia. *Reumatol Clin* 2016; 12: 292-293.
8. Sinha R, Aggarwal N, Dutta S, Choudhury A, Ghosh SK, Guha D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis involving cervical and lumbar spine presenting with dysphagia: a case report. *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29: 233-236.
9. Takagi Y, Yamada H, Ebara H, Hayashi H, Iwanaga T, Shimozaki K, Kitano Y, Kagechika K, Tsuchiya H. Thoracic spondylolisthesis and spinal cord compression in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11: 90.
10. Candelario N, Lo KB, Naranjo M. Cervical diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) causing oropharyngeal dysphagia. *BMJ Case Rep* 2017; 17: 2017.

El Vedolizumab es una opción para el tratamiento de la colitis ulcerosa postrasplante hepático. Primer informe de caso en la Argentina

Pamela Ruth Daffra,¹ Juan Andrés De Paula,¹ María Josefina Etchevers,¹ Ramiro Cruz González Sueyro,¹ María Josefina Sobrero,¹ Germán Luis Rainero,² Franck Carbonnel,³ Mariano Martín Marcolongo¹

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Gastroenterología, Hospital Austral. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Gastroenterología, Bicetre Hospital. Le Kremlin-Bicetre, Francia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):162-165

Recibido: 06/08/2018 / Aceptado: 06/02/2019 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

No existe un acuerdo unánime acerca de cuál es el abordaje terapéutico más adecuado para el manejo de la enfermedad inflamatoria (EII) después del trasplante hepático por colangitis esclerosante primaria (CEP). Un tercio de estos pacientes presentará mala evolución de la EII después del trasplante, mientras que un quinto de los pacientes desarrollará EII en un plazo de cuatro años después del trasplante por CEP. El manejo de esta situación implica un desafío complejo debido a la necesidad de sumar drogas inmunosupresoras. Informamos el primer caso en América Latina de colitis ulcerosa que

por recidivar después del trasplante hepático fue tratado con vedolizumab con buena respuesta terapéutica. Este fármaco ejerce su acción de manera selectiva en el tracto digestivo y representa una opción terapéutica interesante por su especificidad y buen perfil de seguridad en pacientes receptores de trasplante hepático que ya están recibiendo regímenes inmunosupresores.

Palabras claves. Colitis ulcerosa, vedolizumab, trasplante hepático, enfermedad inflamatoria intestinal.

Vedolizumab for ulcerative colitis in a liver transplant patient. First case report in Argentina

Summary

There is much debate about the most adequate therapeutic approach for the management of inflammatory bowel disease (IBD) after liver transplant due to primary sclerosing cholangitis (PSC). One third of those patients will worsen their IBD after transplantation, while one fifth of the patients will develop IBD within four years after transplantation due

Correspondencia: Pamela Ruth Daffra
Eduardo Acevedo 227, 4to A, CABA 1405, Argentina
Tel.: +54-911-2191-9736
Correo electrónico: pamela.daffra@hospitalitaliano.org.ar

to PSC. Managing this situation involves a complex challenge due to the need to add immunosuppressant drugs. We report the first case of relapsing ulcerative colitis after liver transplantation treated with vedolizumab in Latin America. This drug exerts its action selectively in the digestive tract and provides an interesting therapeutic option for its specificity and good safety profile in liver transplant recipients already receiving anti-rejection immunosuppressive regimens.

Key words. *Ulcerative colitis, vedolizumab, liver transplantation, inflammatory bowel disease.*

Abreviaturas

PR: *planticola*: *Raoultella planticola*.

SBP: *spontaneous bacterial peritonitis*.

No existe un acuerdo unánime acerca de cuál es el abordaje terapéutico más adecuado para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la colitis ulcerosa (CU), después del trasplante hepático. Si bien se han evaluado diversos tratamientos farmacológicos en esta población particular, los resultados están lejos de ser óptimos. Durante los últimos años, los agentes biológicos han surgido como una opción promisoriosa. Entre ellos, el vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la integrina $\alpha 4\beta 7$, ejerciendo actividad antiinflamatoria selectiva a nivel intestinal y que ha sido aprobado para la inducción de la remisión y el mantenimiento de la EII moderada a severa en pacientes que nunca recibieron agentes anti-TNF o que han demostrado ser refractarios a los mismos. Sin embargo, existe información limitada acerca del uso del vedolizumab en pacientes que han sido sometidos a un trasplante hepático.¹ En este informe de caso, presentamos el primer paciente con EII y trasplante hepático tratado con vedolizumab en un centro de referencia de trasplante hepático en América Latina.

Caso clínico

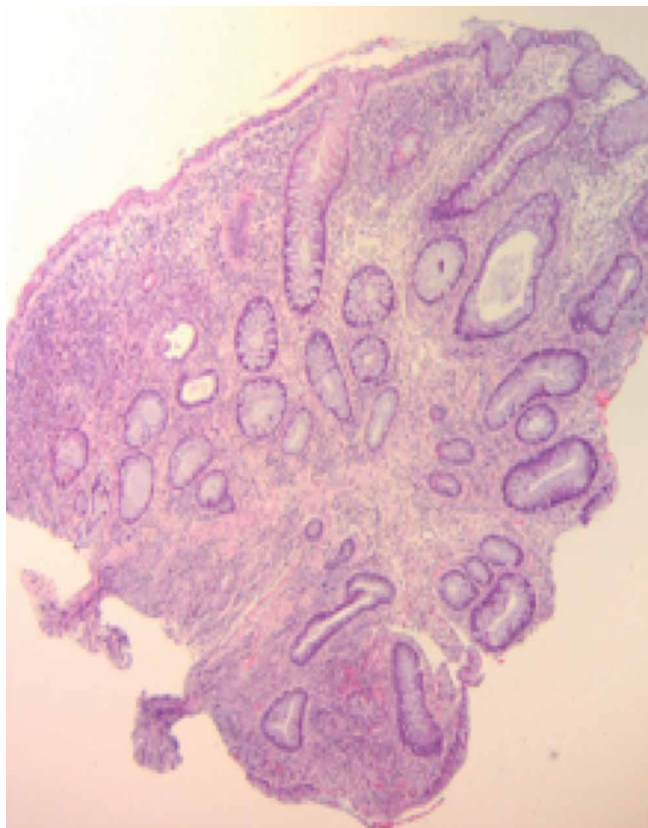
Se trata de un paciente de sexo masculino, de 20 años, con antecedentes de CU y colangitis esclerosante primaria (CEP), ambas entidades diagnosticadas durante la niñez. Tiene diagnóstico de pancolitis ulcerosa desde los 6 meses de edad tratado con mesalazina y corticosteroides que ha presentado recidivas frecuentes de la enfermedad (Figuras 1 y 2). En mayo de 2012, a los 14 años, el paciente fue derivado a nuestro hospital para

trasplante hepático. Tres años después del trasplante, en tratamiento con tacrolimus, deltisona y mesalazina, en septiembre de 2015, experimentó una exacerbación severa de la CU mientras se encontraba en Francia, a raíz de lo cual se inició tratamiento con infliximab. Sin embargo, en diciembre de 2015, dos meses después del inicio del tratamiento, se constató pérdida de la respuesta por lo cual se decidió cambiar su tratamiento a vedolizumab, con respuesta clínica y endoscópica. Los análisis de sangre realizados después del inicio de vedolizumab mostraron una mejora en los parámetros inflamatorios y enzimas hepáticas estables en comparación con los valores basales. En abril de 2016, el paciente regresó a la Argentina y se le realizó una colonoscopia de seguimiento que mostró remisión de la CU (puntaje endoscópico de Mayo: 1). El paciente aún continúa con vedolizumab, con una buena evolución sin complicaciones. El tratamiento se administra a través de un régimen especial de uso compasivo, ya que este fármaco aún no ha sido aprobado por las autoridades regulatorias locales, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Figura 1. *Colonoscopia que muestra eritema leve y pérdida del patrón vascular.*



Figura 2. Vista microscópica (40X) que muestra glándulas quiescentes y cambios epiteliales reactivos típicos de la colitis crónica. Se puede observar criptitis focal y abscesos cripticos, con distorsión de la arquitectura glandular.



Discusión

El manejo terapéutico de la EII después del trasplante hepático es difícil. Se estima que un tercio de los pacientes con EII que reciben un trasplante debido a CEP tendrán una mala evolución de su EII y requerirán intensificación del tratamiento médico y/o tratamiento quirúrgico.² Además, aproximadamente una quinta parte de los pacientes trasplantados debido a CEP desarrollarán una EII en el plazo de cuatro años después del trasplante.³

La información es escasa acerca del uso de vedolizumab en pacientes con trasplante hepático. La capacidad de este fármaco para ejercer su acción de manera selectiva en el tracto digestivo representa una opción terapéutica para los receptores de trasplante hepático que ya están recibiendo regímenes inmunosupresores anti-rechazo.

Recientemente se publicó una serie de casos de diez pacientes pre y postrasplante hepático, cinco de los cuales recibieron vedolizumab después del trasplante, en la que se observó que el vedolizumab fue bien tolerado, mostrando una buena tasa de respuesta con mejoría de los síntomas, de los marcadores objetivos de inflamación intestinal y de la calidad de vida.⁴

Una publicación más reciente de diez pacientes trasplantados reportó que el vedolizumab fue seguro y efectivo para el tratamiento de la CU moderada a severa.⁵ Se observó mejoría clínica en 7/10 y 6/10 pacientes después de 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. A los 12 meses, 6/10 pacientes lograron reducir significativamente o interrumpir los corticoides para la EII. Si bien cinco de esos pacientes experimentaron un total de once infecciones tras el inicio de vedolizumab, la mayoría de las infecciones fueron preexistentes (*Clostridium difficile*: 4 recidivas en 2 pacientes que ya habían tenido infecciones previas, y colangitis: en 3 de 4 casos se asociaron con el tubo de colangiografía transhepática percutánea). Se calculó que los datos mencionados representan una tasa de 0,95 infecciones por personas/año de exposición al vedolizumab, y se informó en esta serie de pacientes que todas las infecciones respondieron al tratamiento antibiótico, no registrándose muertes.

Adicionalmente se observó buena evolución de la EII en otros *case reports* y series pequeñas, presentados como manuscritos o como resúmenes en congresos, que incluyen pacientes, que como el caso reportado, no eran *naïve* de otro biológico.⁶⁻⁸ También se reportó la eficacia y la seguridad para la EII en series estudiadas con el objetivo primario de investigar el efecto del vedolizumab sobre la enfermedad hepática.^{9,10}

Conclusión

Según nuestra experiencia y basado en los pocos casos informados en la bibliografía, el vedolizumab podría constituir una opción segura para tratar la colitis ulcerosa refractaria en pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos para determinar la eficacia y la seguridad de este fármaco en este grupo particularmente complejo de pacientes.

Sostén financiero. Takeda Pharma S.A. proporcionó los fondos para la traducción y la edición lingüística de este artículo.

Referencias

1. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WF, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
2. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1417-1425.
3. Schnitzler F, Friedrich M, Stallhofer J, Schönermarck U, Fischreder M, Habicht A, Karbalai N, Wolf C, Angelberger M, Olszak T, Beigel F, Tillack C, Göke B, Zchoval R, Denk G, Guba M, Rust C, Grüner N, Brand S. Solid organ transplantation in patients with inflammatory bowel diseases (ibd): Analysis of Transplantation Outcome and IBD Activity in a Large Single Center Cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0135807.
4. Lim TY, Pavlidis P, Gulati S, Pirani T, Samaan M, Chung-Faye G, Dubois P, Irving P, Heneghan M, Hayee B. Vedolizumab in inflammatory bowel disease associated with autoimmune liver disease pre and post liver transplantation: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: E39-E40.
5. Wright AP, Fontana RJ, Stidham RW. Vedolizumab is safe and effective in moderate-to-severe inflammatory bowel disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2017; 23: 968-997.
6. Olmedo Martín RV, Amo Trillo V, González Grande R, Jiménez Pérez M. Efficacy and safety of vedolizumab as a treatment option for moderate to severe refractory ulcerative colitis in two patients after liver transplant due to primary sclerosing cholangitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 659-662.
7. Meszaros M, Pageaux GP, Altwegg R. Management of Ulcerative Colitis Using Vedolizumab after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 236.
8. Hartery K, O'Reilly S, Houlihan D, Doherty G, Mulcahy H, Cullen G, Sheridan J. Letter: vedolizumab for the management of inflammatory bowel disease in patients after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 376-378.
9. Christensen B, Micic D, Gibson PR, Yarur A, Bellaguarda E, Corsello P, Gaetano JN, Kinnucan J, Rao VL, Reddy S, Singh S, Pekow J, Rubin DT. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 753-762.
10. Caron B, Peyrin-Biroulet L, Nachury M, Bouhnik Y, Seksik P, Bouguen G, Caillo L, Laharie D, Carbonnel F, Altwegg R, Renaers C, Serrero M, Boureille A, Nancey S, Filippi J, Abitbol V, Savoye G, Vuitton L, Viennot S, Fumery M, Reymond M, Bronowicki JP, Reimund J-M, Amiot A. Vedolizumab for primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: A multicenter cohort study from the GETAID. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: S278-S278.

Controversias y desafíos en la sensibilidad al gluten/trigo no celíaca

María Inés Pinto Sánchez, Elena F Verdú

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University. Hamilton, Canadá.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):166-182

Recibido: 12/03/2019 / Aceptado: 20/03/2019 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

Desde los primeros reportes hace más de cuarenta años, la sensibilidad al gluten o al trigo no celíaca (SGNC/STNC) se ha convertido en un tema intrigante y controvertido en la gastroenterología. El diagnóstico se basa en la definición de consenso que requiere: 1) una reacción sintomática al gluten/trigo, 2) la resolución de los síntomas después de la exclusión de alimentos que contienen gluten/trigo y 3) la reaparición de los síntomas con la reintroducción de productos con gluten/trigo. El diagnóstico definitivo de SGNC/STNC es desafiante ya que no hay pruebas o marcadores biológicos específicos y todavía está cuestionado el desencadenante exacto de la enfermedad. Se han realizado varios estudios randomizados y controlados con la intención de comprender si el gluten o la fracción de carbohidratos en el trigo son los que desencadenan los síntomas en pacientes no celíacos. Realizamos una revisión de la literatura para abordar las controversias y los mayores desafíos relacionados con el diagnóstico y el manejo de la SGNC/STNC, así como las áreas de interés para futuros estudios de investigación.

Abreviaturas

SGNC: sensibilidad al gluten no celíaca.

STNC: sensibilidad al trigo no celíaca.

EC: enfermedad celíaca.

ATI: inhibidores de amilasa y tripsina.

FODMAPs: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

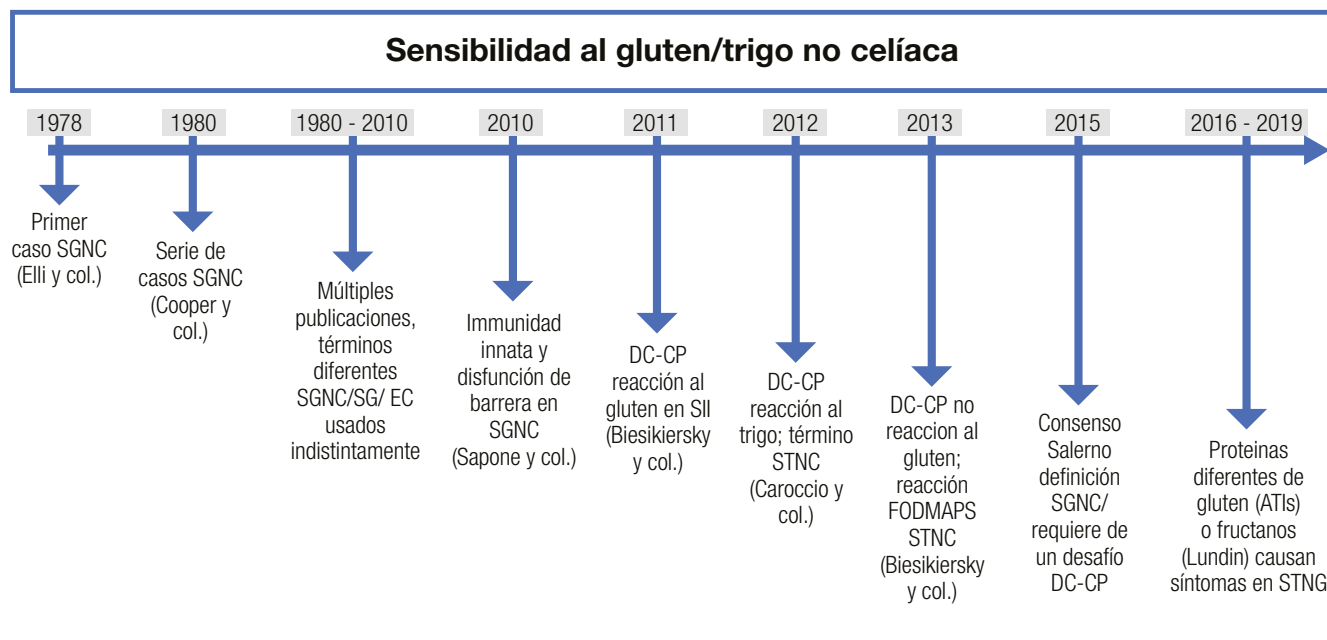
SII: síndrome del intestino irritable.

HLA: antígeno de histocompatibilidad.

TLR: receptor tipo toll.

El término “sensibilidad al gluten no celíaca” (SGNC) no es nuevo. Fue acuñado por primera vez hace más de cuarenta años, cuando Ellis y Linaker¹ identificaron el primer caso de diarrea que mejoró con una dieta sin gluten en ausencia de enfermedad celíaca (EC). Sin embargo, el nombre “sensibilidad al gluten” se ha usado con frecuencia indistintamente al de EC, lo cual ha generado confusión. La EC se define como una enteropatía autoinmune inducida por el gluten en personas genéticamente susceptibles, y su fisiopatología es bien conocida. A la inversa, el debate sobre la definición y la fisiopatología de la SGNC perdura. Debido al desconocimiento del factor desencadenante, la entidad ha sido recientemente rebautizada como sensibilidad al “trigo” no celíaca (STNC) (Figura 1).²

Correspondencia: María Inés Pinto-Sánchez
1280 Main st west, Hamilton, ON. L8S4K1. Canadá
Tel.: +1 905 525 9140
Correo electrónico: pintosm@mcmaster.ca

Figura 1. Historia y avances desde el primer reporte de sensibilidad al gluten no celíaca.

Es importante destacar que el diagnóstico de STNC está basado casi en su totalidad en la presentación clínica y en el reconocimiento del gluten o trigo como inductor de los síntomas. Por lo tanto, el diagnóstico requiere una reacción sintomática al gluten, o a alimentos que contienen trigo, en individuos en los que se ha descartado la EC y la alergia al trigo.³ Por lo tanto, el diagnóstico se basa en la definición de consenso que requiere: 1) una reacción sintomática al gluten/trigo, 2) la resolución de los síntomas después de la exclusión de alimentos que contienen gluten/trigo y 3) la reaparición de los síntomas con reintroducción de productos con gluten/trigo.⁴ En ausencia de marcadores biológicos validados, un diagnóstico de STNC solo puede hacerse mediante un desafío con gluten/trigo cruzado doble ciego, controlado con placebo; lo cual es sumamente difícil de aplicar en la práctica clínica.⁵ Además, el estudio de desafío no confirma si los síntomas reconocidos previos al desafío se debieron efectivamente al gluten, a otras proteínas de trigo, carbohidratos u otros componentes en el trigo. De las personas que reportan sensibilidad al gluten o al trigo, solo una pequeña proporción (16%) tendrá síntomas reproducibles después de una prueba cegada de desafío con gluten versus placebo y cumplirán los criterios de consenso actuales para un diagnóstico de SGNC/STNC.⁵ Esto destaca claramente la dificultad y la controversia en el diagnóstico y el manejo de esta condición. En esta revisión nos centraremos en los

desafíos más comunes relacionados con la SGNC/STNC y las áreas que requieren mayor investigación.

Controversias

“Qué hay en un nombre?”

“Eso a lo que llamamos rosa, con cualquier otro nombre conservaría su dulce aroma”. En la obra de William Shakespeare *Romeo y Julieta*, esto implica que los nombres atribuidos a las cosas no afectan lo que realmente son. El término SGNC/STNC ha generado debate desde los primeros reportes.¹ El nombre “sensibilidad al gluten” implica una reactividad inmune al gluten, la fracción proteica inmunogénica en el trigo que le da a la masa su consistencia, y esto ha generado confusión a la hora de diferenciarla de la EC.² En los últimos años, ha habido varias reuniones de consenso que intentaron redefinir la condición.⁶⁻⁸ Para evitar la confusión con EC, el consenso de Oslo alentó el uso del término SGNC en lugar de “sensibilidad al gluten”.⁶ El mismo consenso describió una variedad de manifestaciones inmunológicas, morfológicas o sintomáticas precipitadas por la ingestión de gluten en individuos en quienes la EC y la alergia al gluten fueron excluidas. En la misma dirección, Sapone y col. describen la SGNC como una reacción al gluten en la cual se han descartado mecanismos tanto alérgicos como autoinmunes, lo que sugiere que la SGNC sería un diagnóstico de exclusión.⁷ El consenso de Salerno más reciente introdujo

un algoritmo de dos pasos en el que los pacientes deberían mejorar sus síntomas en un período de seis semanas con una dieta libre de gluten (DLG), seguido de un segundo período que requiere de la demostración de recurrencia de los síntomas después del desafío doble ciego controlado con placebo durante una semana.³ El desafío debe realizarse con cápsulas que contengan 8 g de gluten, al menos 0,3 g de inhibidores de amilasa y tripsina (ATI) en un vehículo libre de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAPs), y como comparador se sugiere placebo sin gluten.³

En una revisión reciente, Catassi y col. introdujeron el término nuevo “síndrome de intestino irritable sensible al gluten o al trigo” que incluye a los pacientes que presentan síntomas de tipo síndrome del intestino irritable (SII) desencadenados por el gluten.⁸ Además de los síntomas del SII, los pacientes pueden presentar una variedad de síntomas gastrointestinales y extraintestinales. Volta y col. describieron en su estudio que el síntoma extraintestinal más frecuente fue la confusión mental o una “mente confusa”, una sensación de letargia provocada por el gluten, la cual se observa en el 42% de los casos.^{9,10} Otros síntomas intestinales adicionales identificados fueron fatiga, erupción cutánea, dolor de cabeza, dolor articular y muscular (síndrome similar a la fibromialgia), entumecimiento de piernas o brazos, depresión, ansiedad y anemia. Por lo tanto, el diagnóstico clínico de SGNC/STNC no es sencillo y, hasta ahora, el diagnóstico más complejo propuesto por el criterio de Salerno no es práctico en la clínica. Cuando a los pacientes con sospecha de SGNC se les realiza un desafío ciego con gluten comparado con placebo como lo sugieren los criterios de Salerno, solo el 22% confirma SGNC.¹¹

Se han utilizado otras pruebas para apoyar el diagnóstico de SGNC. Por ejemplo, estudios de las biopsias duodenales realizadas en pacientes con SGNC muestran una longitud vellositaria normal, con o sin aumento de linfocitos intraepiteliales y menos probable aumento de eosinófilos.^{11,12} Si bien algunos autores han sugerido una reacción inmune gatillada por el desafío con gluten, por ejemplo, el aumento de las tasas de basófilos en las biopsias de SGNC¹³, otros autores no pudieron confirmar estos hallazgos.¹⁴

A diferencia de la EC, no existe una serología específica para diagnosticar el SGNC. Los anticuerpos antigliadina se encuentran en aproximadamente el 50% de los pacientes con sospecha de STNC; sin embargo, estos no son específicos y pueden estar presentes en muchas otras afecciones gastrointestinales.^{7,9,10} Algunos estudios sugirieron que genes relacionados con la EC (HLA-DQ2 y

DQ8) pueden ser ligeramente más frecuentes en SGNC/STNC (~ 50%),¹⁵ sin embargo, esto ha sido controvertido por otros. En un estudio reciente, Maki y col. evaluaron la presencia de HLA DQ2-DQ8 en cincuenta pacientes con SGNC en comparación con los controles sin SGNC.¹⁶ Ellos encontraron que las combinaciones de genotipos más comunes dentro de la cohorte sensible al gluten eran A1-3/B2-6 y A1-5/B2-6, y la primera estaba presente solo en la población con SGNC. Aunque la idea de identificar una predisposición genética para esta condición es alentadora, aún no está claro. Debido a la falta de una presentación clínica clara y pruebas de diagnóstico para identificar el SGNC/STNC; existen claras dificultades para estimar adecuadamente su prevalencia. En un estudio de EE. UU. en el que participaron más de 7000 personas de la población general, Digiacoimo y col. identificaron SGNC/STNC en hasta el 6% de la población de los EE. UU.¹⁸ Sin embargo, la mayoría de los pacientes que identifican el trigo como el responsable de sus síntomas ya está en una dieta sin gluten o con restricción de trigo cuando consultan a un médico, lo cual dificulta aún más el diagnóstico.¹⁷

¿Por qué necesitamos entender los mecanismos involucrados en STNC?

La comprensión de los mecanismos que generan los síntomas es clave para desarrollar investigaciones relevantes para un tratamiento o manejo clínico adecuado. Las enfermedades complejas son en general difíciles de manejar debido a que su mecanismo es multifactorial. Los mecanismos potenciales involucrados en la fisiopatología del SGNC/STNC son múltiples e incluyen, como en el SII, alteraciones en la permeabilidad intestinal, estimulación de la inmunidad innata y cambios en la motilidad gastrointestinal. La principal diferencia entre el SII y el SGNC/STNC sería el desencadenante. Si bien el SII tiene muchos factores desencadenantes, se supone que la disfunción intestinal y la generación de síntomas en el SGNC/STNC son inducidas principalmente por el consumo de gluten/trigo. Como tal, el SGNC/STNC podría considerarse parte del espectro del SII inducido por alimentos. En cuanto al cuadro clínico, otros argumentan que el SGNC/STNC presenta una gran cantidad de síntomas no digestivos (fatiga, etc.) que, aunque también están presentes en algunos pacientes con SII, no definen clínicamente el síndrome, cuyo diagnóstico se limita a síntomas gastrointestinales.^{9,10} Por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que se aplican mecanismos específicos al SGNC/STNC que difieren de los del SII. Existe un interés particular en aclarar si la permeabilidad intestinal está alterada en el SGNC/STNC. Un estudio

inicial realizado por Sapone y col. no encontró alteraciones en la permeabilidad intestinal en SGNC en comparación con EC.¹⁹ Estudios posteriores encontraron resultados opuestos, que pueden estar relacionados con las diferencias en la metodología entre los estudios y, lo que es más importante, con las variaciones en la definición de SGNC, que pueden llevar a un sesgo de selección.²⁰⁻²³

La tolerancia inmune a los antígenos de la dieta es clave para prevenir respuestas indeseables a los antígenos inocuos ingeridos con alimentos; por lo tanto, la pérdida de tolerancia al gluten u otras proteínas del trigo en SGNC/STNC podría implicar un mecanismo mediado por el sistema inmunitario.^{24, 25} Estudios *in vitro* han demostrado que la digestión de gliadina aumenta la expresión de moléculas coestimulantes, así como la producción de citoquinas proinflamatorias en monocitos y células dendríticas.^{26, 27} Otros estudios demostraron una mayor expresión de TLR-2 en la mucosa intestinal de pacientes no celíacos en comparación con pacientes celíacos, lo que sugiere un papel del sistema inmunitario innato en la patogénesis de las reacciones no celíacas al gluten u otros componentes del trigo.¹⁹ En un estudio reciente, Gómez Castro y col. demostraron que el péptido p31-43 (p31-43) de la α -gliadina puede inducir una respuesta inmune innata en el intestino y que esto puede iniciar una inmunidad adaptativa patológica.²⁸ El papel de este u otros péptidos inmunogénicos en SGNC/STNC no está claro aún. Es importante destacar que otras proteínas en el trigo, como los inhibidores de la α -amilasa/tripsina (ATI) y la aglutinina de lectina del trigo, han demostrado recientemente inducir vías de inmunidad innata² y han abierto el campo a otras proteínas diferentes del gluten que podrían ser responsables de los síntomas en población no celíaca. Existe un interés creciente en el papel de los ATI como activadores de respuestas inmunes innatas en monocitos, macrófagos y células dendríticas a través del complejo 4-MD2-CD14 del receptor tipo toll (TLR).²⁹ Un estudio reciente realizado por Caminero y col.³⁰ ha demostrado una mayor activación inmune en ratones alimentados con gluten y ATI en comparación con aquellos que solo recibieron gluten o solo ATI, lo cual indicaría un posible efecto sinérgico de ambos. Además de las fracciones de proteínas, el trigo contiene un grupo de carbohidratos fermentables, llamados fructanos, que son miembros de FODMAPs y que no se absorben demasiado en el intestino delgado.² En un estudio posterior, Biesikiersky y col. sugirieron que el gluten no tuvo ningún efecto en pacientes con SGNC después de la reducción de los FODMAPs en la dieta.³¹ Sin embargo, este estudio incluyó una población mix-

ta de pacientes con SII que probablemente responden a diferentes gatillos, incluido al placebo. Otros problemas metodológicos, como los cortos períodos de *washout* entre los desafíos, pueden dificultar la interpretación de los resultados. Un estudio reciente de Skodje y col. sugirió que los fructanos en lugar del gluten inducirían síntomas en el STNC.³² Los mecanismos para estas reacciones no se investigaron en ninguno de estos estudios. Los cambios en la motilidad gastrointestinal y la microbiota intestinal se han propuesto como un mecanismo potencial en la SGNC/STNC. Los estudios en animales demostraron que la gliadina puede desencadenar la hipercontractilidad del músculo liso y la disfunción del nervio colinérgico en un modelo de ratones que expresan los genes (HLA) -DQ8 pero sin atrofia duodenal evidente.²⁷ Existen algunos estudios clínicos que han investigado cambios en la motilidad gastrointestinal desencadenados por componentes del trigo. Un estudio inicial de Vázquez Roque demostró en una cohorte de pacientes con SII con diarrea que la dieta sin gluten no tuvo efectos significativos en el tránsito gastrointestinal.²¹ Sin embargo, un estudio más reciente realizado por nuestro grupo demostró que la normalización de la motilidad gastrointestinal en los pacientes con SII se limitaba a aquellos con anticuerpos antigliadina positivos.³³

La búsqueda de gatillo/s en SGNC/STNC es polémica

Una de las áreas más controvertidas en SGNC/STNC es identificar si el gluten, otra proteína de trigo o las fracciones de carbohidratos desencadenan los síntomas. Varios estudios clínicos (Tabla 1), así como estudios en ratones, han intentado abordar este problema con resultados controvertidos. El gluten ha sido un objetivo obvio desde que se describió la enfermedad por primera vez.¹ Diferentes estudios randomizados controlados con placebo demostraron que el desafío con el gluten desencadena síntomas gastrointestinales y extraintestinales en pacientes no celíacos.³⁴⁻⁴⁰ La principal limitación es que el desafío del gluten rara vez es un desafío puro y, como se señaló anteriormente, el trigo contiene otras proteínas inmunogénicas^{29, 30} y carbohidratos^{31, 32} que pueden contribuir a los síntomas en SGNC/STNC solos o mediante un efecto sinérgico. Sin embargo, los estudios clínicos en esta área son escasos. El efecto de una dieta baja en ATI aún no se ha probado en un estudio clínico, y solo hay un estudio que evalúa el papel de los fructanos en pacientes con SGNC/STNC.³² Finalmente, no queda claro por qué algunas personas que están perfectamente sanas

Tabla 1. Resumen de estudios clínicos en SGNC/STNC (Adaptado de Pinto-Sánchez y col., NMO 2018).

Autor (año)	Diseño	N	Desafío	Dosis	Control	Tratamiento	Wash-out	Run-in	Hallazgo
Biesiekierski 2011 ³⁴	ERC-DC	34	Muffins/ rodajas de pan	16 g/d	Muffin libre de gluten/pan	6 semanas	-	-	Gluten desencadena síntomas en SII
Caroccio 2012 ⁴⁸	ERC-DC-CP	50	Cápsulas trigo	10 g/d	Xilosa	2 semanas	1 semana	4 semanas dieta eliminación	Trigo desencadena síntomas en SII
Biesiekierski 2013 ³¹	DC cross-over	22	Comidas ricas en gluten	16 g/d	Bajo gluten 2 g/d, alto gluten 16 g/d o placebo (proteína de leche)	2 semanas	2 semanas	6 semanas DLG seguido 2 semanas dieta baja FODMAPs	Gluten no desencadena síntomas en dieta baja en FODMAPs
Di Sabatino 2015 ³⁵	DC-CP cross-over	61	Cápsulas gluten	4.375 g/d	Placebo-almidón de arroz	1 semana	1 semana	DLG	Gluten desencadena síntomas en SII
Shahbazkhani 2015 ³⁶	DC-CP	72	Sachet polvo gluten comida baja en FODMAPsP	50 g/d	Sachet polvo harina de arroz	6 semanas	-	DLG 6 meses	Gluten desencadena síntomas en SII
Zanini 2015 ³⁸	DC-CP cross-over	35	Sachet polvo gluten vital	10 g/d	Sachet sin harina con gluten	10 días	2 semanas	DLG > 3 meses	Gluten desencadena síntomas en SII en una minoría
Zanwar 2016 ³⁷	DC-CP	60	Pan	-	Pan libre de gluten	4 semanas	-	DLG 1 mes	Gluten desencadena síntomas en SII
Elli 2016 ³⁹	DC-CP cross-over	98	Cápsulas gluten	5.6 g/d	Almidón de arroz	7 días	7 días	DLG x 3 semanas	Gluten desencadena síntomas en SII en una minoría
Skodje 2017 ⁴⁸	Estudio abierto	56	Pan	120 g pan	No control	3-14 días	-	DLG 16 meses	Trigo desencadena síntomas en SII
Skodje 2018 ³²	DC-PC cross-over	59	Barra de cereal Muesli gluten +	5,7 g gluten + 2,1 g FOS	Barra de cereal baja en FODMAPs	7 días	7 días	DLG.6 meses	Fructanos desencadena síntomas en SII
Dale 2018 ⁴⁰	DC-CP	20	Muffin de gluten	11 g gluten puro	Almidón de arroz	4 días	3 días	DLG x 6 semanas	Gluten no desencadena síntomas en mayoría de SII
Haro 2018 ⁴⁵	Desafío abierto	10	Pan bajo en gluten	100 g pan (< 1 g)	Pan libre de gluten	7 días	no	no	SGNC tolera bajas cantidades de gluten. Beneficio en cambios de microbiota
Roncoroni 2019 ⁴⁴	Desafío abierto	22	Incremento progresivo de gluten en la dieta	Dieta baja gluten (3,5 g/d)	Dieta moderado gluten (8g/d) Alta en gluten (13 g/d)	7 días	no	no	Respuesta heterogénea a las diferentes dosis de gluten

ERC-DC: estudio randomizado controlado doble ciego; **CP:** controlado con placebo; **DLG:** dieta libre de gluten.

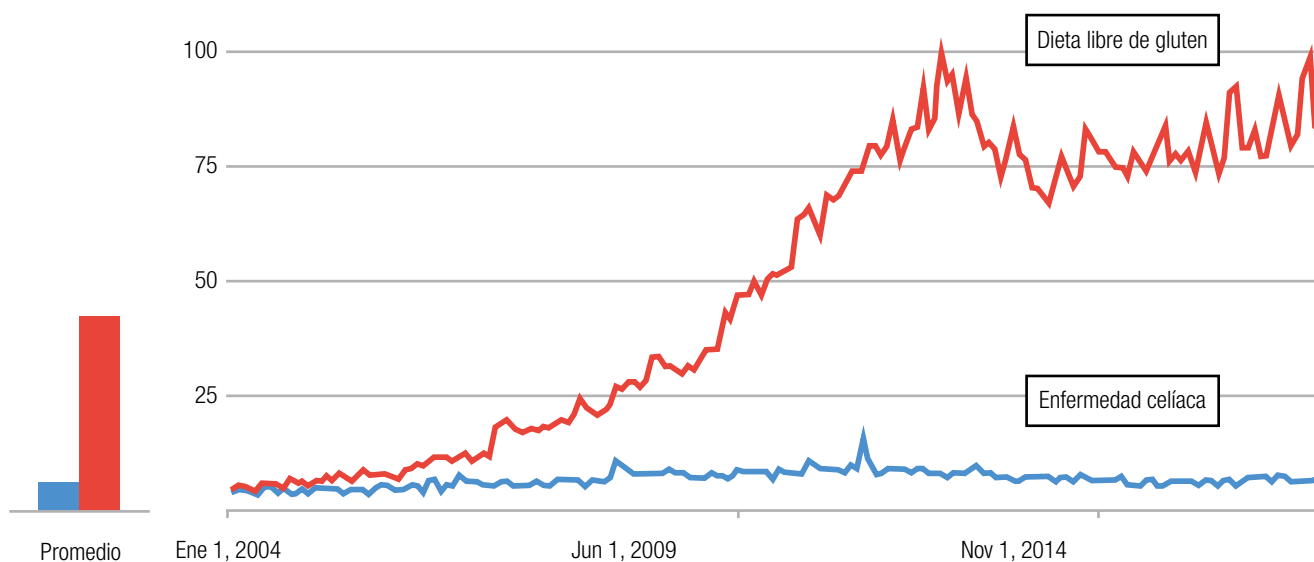
de repente experimentan síntomas relacionados con el trigo o el gluten. Aunque los factores predisponentes son desconocidos, se ha sugerido que la disbiosis después de una gastroenteritis podría inducir falta de tolerancia.⁴¹ Existen diferentes mecanismos por los cuales los microorganismos pueden proporcionar señales proinflamatorias directas al huésped que promueven la degradación de la tolerancia oral a los antígenos alimentarios, o por vías indirectas que involucran el metabolismo de los antígenos proteicos y otros componentes de la dieta por microorganismos intestinales, lo cual podría explicar las reacciones al trigo.⁴²

¿Cómo manejamos de manera óptima una condición que es difícil de diagnosticar?

La dieta sin gluten se ha vuelto cada vez más popular en todo el mundo, y el interés general en la dieta sin gluten más allá del interés en EC ha aumentado de 2004 a 2019 (Figura 2). Esto implica que la mayoría de las personas interesadas en una dieta sin gluten no necesariamente tienen EC. No es sorprendente que haya habido un crecimiento rápido en el mercado de alimentos sin gluten debido a un número alarmante de personas que adoptan voluntariamente una dieta restringida o sin gluten.²⁴ La única terapia disponible para el SGNC/STNC es evitar los productos de trigo; sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo en la salud.

La dieta sin gluten se ha asociado con deficiencias nutricionales que son independientes de la condición, por lo cual debería aumentar la concientización al momento de prescribir esta dieta restrictiva.²⁴ Además, se ha demostrado que las posibles deficiencias nutricionales y la restricción del trigo afectan la riqueza y la composición de la microbiota intestinal, reduciendo los grupos bacterianos que participan activamente en la fermentación de carbohidratos, como por ejemplo, los formicutes.^{23, 43} Desafortunadamente, las preocupaciones descritas no están limitadas a la restricción del gluten, y se aplicarían también a otras dietas restrictivas, como las bajas en FODMAPs. Por lo tanto, la decisión de comenzar o no una dieta restrictiva en un paciente con sospecha de SGNC/STNC es una preocupación real. Para hacer las cosas más complicadas, no todos los pacientes con SGNC/STNC responderán a una dieta restringida en trigo. Como lo sugieren tres estudios exploratorios recientes que evalúan la reacción de los síntomas a diferentes dosis de gluten en la dieta, la simple restricción de gluten/trigo en lugar de una dieta estricta sin gluten/trigo puede ser suficiente en la población no celíaca.^{32, 44, 45} Si se toma la decisión de probar una dieta sin gluten/trigo, el paso clínico más importante es descartar la EC (serología específica y endoscopia con biopsias) antes de comenzar la dieta.

Figura 2. Mayor interés en el tiempo sobre dieta libre de gluten que en enfermedad celíaca.



<https://trends.google.com/trends/explore>

Investigaciones futuras en STNC

La definición de SGNC/STNC ha cambiado con los años y todavía no existe un consenso sobre cuál es el término más apropiado para definir la condición. No hay una presentación clínica clara, y hay más de un componente en el trigo potencialmente capaz de desencadenar una disfunción; por lo tanto, es crucial identificar cuáles son los componentes claves en el trigo, solos o en combinación, que desencadenan la reacción en esta población.

Esta es la única manera para avanzar en mejores enfoques terapéuticos dirigidos a reducir selectivamente esos componentes en productos derivados del trigo. A diferencia de la EC, en la cual el contenido de gluten en los alimentos debe mantenerse por debajo de 20 ppm/día, no se ha identificado cuál es el umbral en SGNC/STNC y la reducción de la cantidad de algunas proteínas de trigo o fructanos a un nivel que sea tolerable para estos pacientes podría ser suficiente. Para poder aclarar esto, se

Tabla 2. Controversias y desafíos en SGNC/STNC.

	Controversias	Desafíos	Futuras investigaciones
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación clínica: SII y/o síntomas extraintestinales. - Necesidad de estudios desafío DC-CP. - Anticuerpos antigliadina están presentes en SGNC/STNC. - LIEs y basófilos podrían estar incrementados en las biopsias de pacientes con STNC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferenciar STNC de SII. - El desafío DC-CP no es práctico en el diagnóstico clínico. - AGAs son inespecíficos. - 50% de SGNC/STNC tienen biopsias normales (sin LIEs). 	<p>Descubrimiento de marcadores biológicos como predictores de la respuesta a la DLG en poblaciones no celíacas.</p>
Prevalencia	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia de SGNC es estimada en 0,6-6%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de marcadores biológicos para el diagnóstico. - Diferencias en la definición de SGNC/STNC. 	<p>Estudios epidemiológicos de prevalencia de SGNC/STNG basados en criterios estrictos de definición de SGNC/STNC.</p>
Desencadenantes	<ul style="list-style-type: none"> - El gluten u otros componentes del trigo como los fructanos inducen los síntomas. - Disbiosis podría desencadenar síntomas en STNC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Podría haber más de un componente del trigo que desencadene los síntomas. - Diferentes poblaciones podrían reaccionar a diferentes gatillos. 	<p>Estudios randomizado DC-CP que identifiquen el componente de trigo o combinación de ellos que desencadenan síntomas en SGNC/STNC.</p>
Mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunidad innata, permeabilidad, cambios en motilidad intestinal, cambios en la diversidad de bacterias podrían contribuir a la fisiopatología. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios sobre los mecanismos son desafiantes en el entorno clínico. - Estudios en ratones son necesarios. 	<p>Estudios preclínicos que identifiquen marcadores, estudios clínicos en motilidad y cambios en microbiota.</p>
Tratamiento/manejo	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de DLG estricta. - Necesidad de evaluar el cumplimiento de la DLG. - Probióticos podrían ser beneficiosos. - Enzimas derivadas de bacterias podrían ser beneficiosas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar si gluten o trigo en general gatillan síntomas. - Síntomas son subjetivos. - Identificación de probiótico o mezcla de probióticos beneficiosos. 	<p>Determinar el nivel de tolerancia al gluten/trigo, así como otras terapias adyuvantes (como probióticos o enzimas derivadas de bacterias) que contribuyan a la inducción de tolerancia.</p>

DC-CP: doble ciego controlado por placebo; LIES: linfocitos intraepiteliales; AGAs: antigliadinas.

necesitan estudios randomizados/controlados, idealmente con diseño cruzado, comparando diferentes componentes. Además de los posibles factores desencadenantes expuestos es posible que, como en el SII, haya subgrupos de personas que tengan diferentes susceptibilidades a diferentes componentes del trigo. Por lo tanto, debemos continuar buscando marcadores biológicos que puedan ayudar a identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse con alguna dieta restrictiva en particular. Las recomendaciones sobre si iniciar o no una dieta restrictiva deben basarse en la evidencia de que los beneficios superan los riesgos asociados. Además de dietas restrictivas, se han propuesto terapias adicionales como probióticos⁴⁶ o enzimas derivadas de bacterias⁴⁷ como potencial tratamiento adyuvante para pacientes con SGNC/STNC; sin embargo, la evidencia es escasa, lo que destaca la necesidad de investigación en esta área.

Contribución de los autores. MIPS and EFV revisaron la literatura y escribieron el manuscrito.

Declaraciones. EFV recibe un Canada Research Chair y es financiada por CIHR. MIPS recibe un Internal Career Award by the Department of Medicine, McMaster University.

Conflictos de interés. Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Referencias

- Ver página 181.

Controversies and challenges in non-celiac gluten/wheat sensitivity

María Inés Pinto Sánchez, Elena F Verdu

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University. Hamilton, Canada.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):166-182

Recibido: 12/03/2019 / Aceptado: 20/03/2019 / Publicado online: 17/06/2019

Summary

Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) has emerged as an intriguing and controversial topic in gastroenterology since the first reports over 40 years ago. The most recent definition requires a symptomatic reaction to gluten, or wheat containing food, the remission of symptoms with gluten or wheat challenge, and the exclusion of both celiac disease and wheat allergy. A definitive diagnosis of NCGS is challenging as there are no specific tests or biomarkers, and we still question the exact trigger for the condition. There have been several studies, including randomized-controlled trials (RCT), that aimed to understand whether it is gluten or the carbohydrate fraction in wheat, that trigger symptoms in non-celiac patients. Here, we review the literature to address outstanding controversies and challenges related to the diagnosis and management of this condition, as well as areas of interest for future studies.

Abbreviations

NCSG: non-celiac gluten sensitivity.

NCWS: non-celiac wheat sensitivity.

CD: celiac disease.

ATIs: amylase trypsin inhibitors.

FODMAPs: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols.

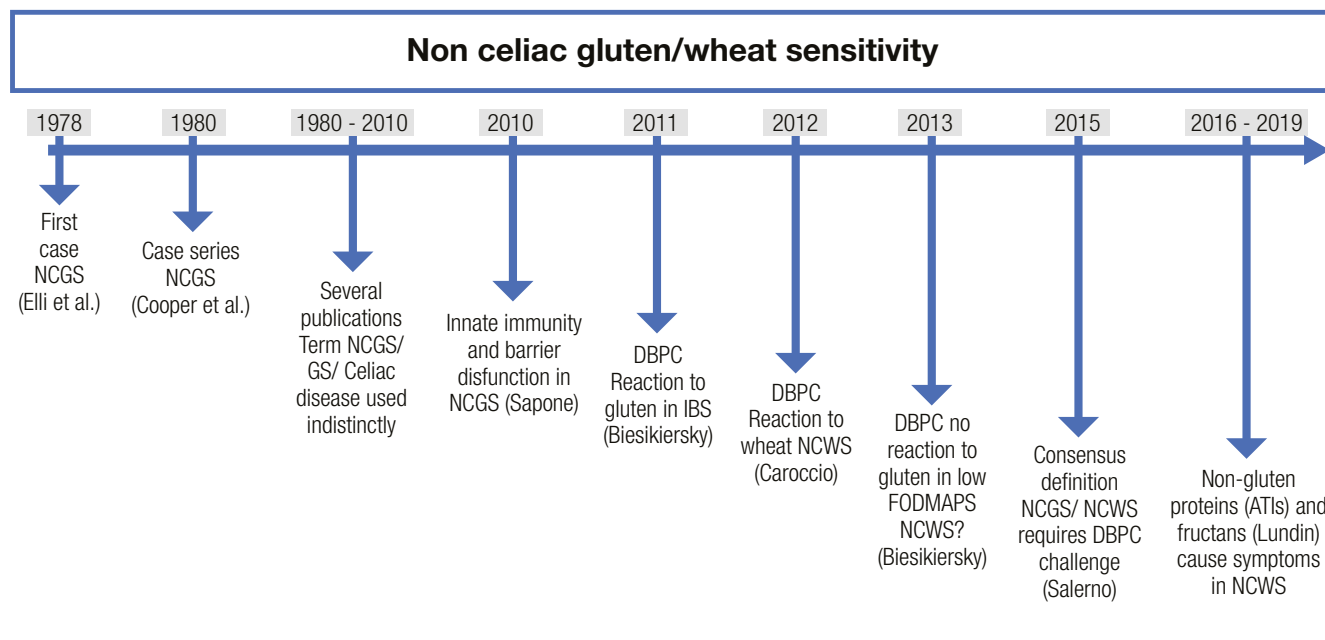
IBS: irritable bowel syndrome.

HLA: human leukocyte antigen.

TLR: toll like receptor.

The term “non-celiac gluten sensitivity” (NCGS) was coined over 40 years ago, when Ellis and Linaker described the first case of diarrhea that improved with a gluten-free diet in the absence of celiac disease (CD).⁵ However, the term “gluten sensitivity” has been frequently used as an umbrella to imply celiac disease, which has generated confusion. CD is defined as an autoimmune enteropathy induced by gluten in genetically susceptible people. It has a well understood pathophysiology and a recommended diagnostic work-up. Conversely, the debate regarding the definition and pathophysiology of NCGS endures, which has been recently renamed non-celiac “wheat” sensitivity (NCWS) (Figure 1).²

Correspondencia: *María Inés Pinto-Sánchez*
1280 Main st west, Hamilton, ON. L8S4K1. Canadá
Tel.: +1 905 525 9140
Correo electrónico: pintosm@mcmaster.ca

Figura 1. History and advances since the first report of non-celiac gluten sensitivity.

It is important to realize the diagnosis of NCWS is performed almost entirely on the basis of clinical presentation and self-referral that gluten containing food induces symptoms. Diagnosis, therefore requires a symptomatic reaction to gluten, or wheat-containing food, in individuals in whom CD and wheat allergy has been ruled out.³ The diagnosis is therefore based on the consensus definition of the condition, requiring (1) a symptomatic reaction to gluten/wheat, (2) symptom resolution after exclusion of wheat-containing food, and (3) re-appearance of symptoms with reintroduction of gluten/wheat products.⁴ In the absence of validated biomarkers, a diagnosis of NCWS can only be made by a double-blind, placebo-controlled, dietary crossover challenge with gluten, which is difficult to apply in clinical practice.⁵ Moreover, the challenge study does not confirm that the original symptoms, prior to challenge, were indeed due to gluten, carbohydrates or other components in wheat. Of people self-reporting gluten or wheat sensitivity, only a small proportion (16%) will have reproducible symptoms after a blinded gluten challenge of gluten versus placebo in a crossover dietary trial and fulfil the current consensus criteria for a diagnosis of NCWS.⁵ This clearly highlights the difficulty and controversy in diagnosing and managing this condition. In this review we will focus on the most common challenges regarding NCWS, and the areas where research is needed.

Controversies

“What’s in a name?”

"A rose by any other name would smell as sweet" in William Shakespeare's play *Romeo and Juliet*, implies that the names of things do not affect what they really are. The term NCGS or NCWS has generated debate since the first reports.¹ The term “gluten sensitivity” implies immune reactivity to gluten, the immunogenic proteinaceous fraction in wheat that gives dough its consistency, and this has generated confusion with CD.² Thus, in the last years, there have been several consensus meetings attempting to re-define the condition.⁶⁻⁸ To avoid confusion with CD, the Oslo consensus,⁶ encouraged the use of the term NCGS instead of gluten sensitivity alone, and described one or more of a variety of immunological, morphological, or symptomatic manifestations precipitated by the ingestion of gluten in individuals in whom CD has been excluded. As defined by Sapone et al. NCGS is a reaction to gluten in which both allergic and autoimmune mechanisms have been ruled out, suggesting that NCGS is a diagnosis of exclusion.⁷ The most recent consensus in Salerno, introduced a 2-step algorithm where patients should improve their symptoms in a 6 week period on gluten-free diet (GFD), followed by a second period of recurrence of symptoms after double blind placebo-controlled challenge for one

week with a crossover design.³ The challenge should be performed with capsules containing 8 g of gluten, at least 0.3g of Amylase Trypsin Inhibitors (ATIs) in a Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (FODMAPs)-free vehicle, and a gluten-free placebo.³

In a recent review, Catassi et al. introduced the new term “gluten or wheat sensitive IBS” which includes patients who present with irritable bowel syndrome (IBS)-type symptoms triggered by gluten.⁸ In addition to IBS symptoms, patients may present a variety of gastrointestinal and extra-intestinal symptoms. Volta et al. reported that the most frequent extra-intestinal symptom was mental confusion or a “foggy mind”, defined as a sensation of lethargy elicited by gluten, which is observed in 42% of the cases.^{9,10} Other extra intestinal symptoms identified were fatigue, skin rash, headache, joint and muscle pain (fibromyalgia-like syndrome), leg or arm numbness, depression, anxiety and anemia. Therefore, the clinical diagnosis of NCWS is not straight-forward and so far the most complex diagnosis proposed by the Salerno criteria is impractical. When patients with suspected NCWS are given a blinded gluten challenge vs. placebo as suggested by the Salerno criteria, only 22% will have confirmed NCWS.¹¹

Other tests have been used to support the diagnosis of NCWS. For instance, duodenal biopsies performed in NCWS patients shows normal villous length, with or without increased intraepithelial lymphocytes and less likely increased eosinophils.^{11,12} While some have suggested immune reaction to gluten challenge, for example increased rates of basophils in biopsies of NCGS,¹³ others were not able to confirm these findings.¹⁴

Unlike CD, there is no specific serology to diagnose NCWS. Anti-gliadin antibodies, which are not specific for CD, and can be present in many other gastrointestinal conditions, are found in about 50% of patients with suspected NCWS.^{7,9,10} HLA-DQ2 and -DQ8 are present in 95-99% of CD patients, but carriage of these haplotypes in healthy people is common, being present in about 30-40% of most populations.¹⁵ Some studies suggested that HLA-DQ2 and -DQ8 may be slightly more frequent in NCWS (~50%), however, this has been controverted by others.¹⁵ In a recent study, Maki et al. evaluated genetic predisposition in 50 NCWS patients compared to non-NCWS controls.¹⁶ They found that the most common genotype combinations within the gluten-sensitive cohort were A1-3/B2-6 and A1-5/B2-6, and the first was present only in NCWS population. Although the idea of

identifying a genetic predisposition for this condition is exciting, it is not yet clear.

The lack of a clear clinical presentation and diagnostic tests to identify NCWS leads to difficulties in estimating properly its prevalence. In addition, the majority of patients that self-identify wheat as the responsible for their symptoms are already on a gluten-free or wheat-restricted diet by the time they consult a physician.¹⁷ In a US study involving over 7000 people from the general population, Digiacoio et al.¹⁸ identified NCWS in up to 6% of the US population, and the prevalence could be up to 13% if self-reported NCWS is considered.¹⁷

Why do we need to understand the mechanisms involved in NCWS?

It is commonly accepted that understanding the mechanisms behind symptom generation is the key to develop research conducive to a treatment or clinical management. Complex disease is difficult to manage because it is often multifactorial. The potential mechanisms involved in the pathophysiology of NCWS are many, and include, as in IBS, alterations in intestinal permeability, stimulation of innate immunity and changes in gastrointestinal motility. The main distinction between IBS and NCWS would be the trigger: While IBS has many triggers, gut dysfunction and symptom generation in NCWS, is assumed to be induced mainly by wheat consumption. As such, NCWS could be considered part of the spectrum of food-induced IBS. In terms of clinical picture, others argue that NCWS presents with a plethora of non-digestive symptoms (fatigue, etc.) that, although also present in some IBS patients, does not clinically define the syndrome, whose diagnosis relies on abdominal pain and change in bowel function.^{9,10} Therefore, it could be hypothesized that specific mechanisms apply to NCWS that differ from those in general IBS.

There has been particular interest in clarifying whether intestinal permeability is altered in NCWS. An initial study by Sapone et al. found no alterations in intestinal permeability in NCWS compared with CD.¹⁹ Subsequent studies found opposite results, which may be related to differences in methodology between studies, and more importantly, variances in defining NCWS which may lead to selection bias.²⁰⁻²³

Immune tolerance to dietary antigens is the key to prevent undesirable responses to innocuous antigens ingested with food; therefore, loss of tolerance to gluten or other wheat proteins in NCWS could involve an

immune mediated mechanism.^{24, 25} In vitro studies have demonstrated that digests of gliadin increase the expression of co-stimulatory molecules and the production of proinflammatory cytokines in monocytes and dendritic cells.^{26, 27} In addition, clinical studies have demonstrated increased expression of TLR-2 in the intestinal mucosa of non-celiac compared to celiac patients, suggesting a role of the innate immune system in the pathogenesis of non-celiac reactions to gluten or other wheat components.¹⁹ In a recent study, Gomez Castro et al. have shown that the p31-43 peptide (p31-43) from α -gliadin can induce an innate immune response in the intestine and that this may initiate pathological adaptive immunity.²⁸ The role of this or other immunogenic peptides in NCGS/WS is not clear, and yet needs to be explored.

It is important to stress that other proteins in wheat, such as α -amylase/trypsin inhibitors (ATI) and wheat lectin agglutinin, have recently shown to induce innate immune pathways² and has opened the field to other non-gluten trigger proteins in wheat as responsible of symptoms in non-celiac population. There is an increasing interest in the role of ATI as activators of innate immune responses in monocytes, macrophages and dendritic cells through toll like receptor (TLR) 4-MD2-CD14 complex.²⁹ Furthermore, a recent study by Caminero et al. has shown greater immune activation in mice fed both gluten and ATI compared to those fed only gluten or only ATI, indicating a potential synergistic effect.³⁰

In addition to protein fractions, wheat contains a group of carbohydrates, called fructans, which are members of fermentable oligosaccharide, disaccharide, mono-saccharides, and polyols (FODMAPs) that are poorly absorbed in the small intestine.² In a placebo-controlled, cross-over rechallenge study Biesikiersky et al. suggested that gluten had no effect in patients with self-reported NCGS after dietary reduction of FODMAPs, however, this study included a mixed population of IBS patients that likely respond to a myriad of dietary exclusion diets, including placebo.³¹ Other methodological issues such as short wash-out periods between challenges may difficult the interpretation of results. A recent study by Skodje et al. suggested that fructans rather than gluten, induces symptoms in self-reported NCWS. The mechanisms for these reactions were not investigated in any of this studies.³²

Changes in gastrointestinal motility and gut microbiota have been proposed as potential mechanism in NCWS. Animal studies have shown that gliadin can

trigger smooth muscle hyper-contraction and cholinergic nerve dysfunction in mice expressing the human leukocyte antigen (HLA)-DQ8 genes, but without evident duodenal atrophy.²⁷

Few clinical studies have investigated changes in gastrointestinal motility triggered by wheat components. Even though an initial study by Vázquez Roque²¹ showed that gluten-free diet had no significant effects on gastrointestinal transit in a cohort of IBS patients with diarrhea, a more recent study by our group showed that, normalization of gastrointestinal motility in IBS patients was limited to those with anti-gliadin antibodies.³³

The search for trigger/s in NCWS is embroiled in polemics

One of the most controversial areas in NCWS is identifying whether gluten or other wheat protein or carbohydrate fractions trigger symptoms.

Several clinical trials (Table 1) as well as mouse studies, have attempted to address this issue with controversial findings. Gluten has been an obvious target since the condition was first described.¹ Different randomized placebo controlled trials³⁴⁻⁴⁰ has shown that a gluten challenge triggers gastrointestinal and extra-intestinal symptoms.

The main limitation is that gluten challenge is rarely a pure challenge and as previously noted, wheat contains other immunogenic proteins^{29, 30} and carbohydrates,^{31, 32} that may contribute to symptoms in NCWS alone or through a synergic effect. However, the evidence in clinical setting is scarce.

The effect of a diet low in ATI has not yet been tested in a clinical trial, and there is only one trial evaluating the role of fructans in patients with NCWS or IBS. Finally, it remains unclear why some people who are perfectly healthy suddenly experience NCWS. Although the predisposing factors are unknown, it has been suggested that dysbiosis following a gastroenteritis may lead to the development of NCWS.⁴¹

There are different mechanisms by which microorganisms might provide direct pro-inflammatory signals to the host promoting breakdown of oral tolerance to food antigens or indirect pathways that involve the metabolism of protein antigens and other dietary components by gut microorganisms, which may explain reactions to wheat.⁴²

Table 1. Summary of clinical trials in NCGS/NCWS (Adapted from Pinto-Sanchez et al., NMO 2018).

Author (year)	Design	n	Challenge	Dose	Control	Treatment	Wash-out	Run-in	Outcome
Biesiekierski 2011 ³⁴	DB-RCT	34	Muffins/bread slices	16g gluten/day	GF muffin or bread	6 weeks	-	-	Gluten triggers IBS symptoms
Caroccio 2012 ⁴⁸	DBPC	50	Capsules wheat	10 g/day	xylose	2 weeks	1 wk	4 weeks elimination diet	Wheat triggers symptoms
Biesiekierski 2013 ³¹	DB cross-over	22	Mals high in gluten doses	16 g/day	Low gluten 2 g/day or placebo (whey protein 16 g)	2 weeks	2 wks	6 weeks GFD and 2 weeks low FODMAP	Gluten did not trigger symptoms in low FODMAP
Di Sabatino 2015 ³⁵	DBPC cross-over	61	Capsules gluten	4.375 g /day	Placebo-rice starch	1 week	1 wk	GFD	Gluten triggers IBS symptoms
Shahbazkhani 2015 ³⁶	DBPC	72	Sachet powder gluten meal low FODMAP	50 g/day	Sachet powder rice flour	6 weeks	-	GFD 6 mo	Gluten triggers IBS symptoms
Zanini 2015 ³⁸	DBPC cross-over	35	Sachet powder vital gluten	10 g/day	Sachet gluten free flour	10 days	2 wks	GFD > 3 mo	Gluten triggers IBS symptoms in a minority
Elli 2016 ³⁹	DBPC cross-over	98	Capsules gluten	5.6 g/day	Rice starch	7 days	7 days	GFD x 3 weeks	Gluten triggers IBS symptoms in a minority
Zanwar 2016 ³⁷	DBPC	60	Bread	-	GF bread	4 weeks	-	GFD 1 mo	Gluten triggers IBS symptoms
Skodje 2017 ⁴⁸	Open challenge	56	Bread	120 g bread	No control	3-14 days	-	GFD 16 mo	Wheat triggers symptoms
Skodje 2018 ³²	DBPC cross-over	59	Muesli bars gluten + FOS	5.7 g gluten 2.1g FOS	GF low FODMAP muesli bar	7 days	7 days	GFD > 6 mo	Fructan triggers IBS symptoms
Dale 2018 ⁴⁰	DBPC	20	Muffin gluten	11 g pure gluten	Rice starch	4 days	3 days	GFD 6 weeks	Gluten does not trigger symptoms in most IBS
Haro 2018 ⁴⁵	Open challenge	10	Low gluten bread	100 g bread (< 1 g)	GF bread	7 days	No	No	Tolerance small quantities of gluten. Beneficial changes microbiota
Roncoroni 2019 ⁴⁴	Open challenge	22	Incremental gluten containing diet	Diet with low (3.5 g/day)	Mod (8 g/d) High (13 g/d) gluten	7 days	No	No	Dissimilar responses to different doses of gluten

DB-RCT: double-blind randomized controlled trial; **PC:** placebo controlled; **GFD:** gluten-free diet.

How do we optimally manage a condition that is difficult to diagnose?

The gluten-free diet has become increasingly popular around the world, and the overall interest in gluten-free diet has been growing from 2004 to 2019; which is beyond the interest in CD (Figure 2). This implies the majority of people interested in a gluten-free diet, may not necessarily have CD. Not surprisingly, there has been a well-known rapid market growth of gluten-free foods, due to an alarming number of individuals voluntarily adopting a gluten-free or restricted diet.²⁴

The only available therapy for NCWS is avoidance of wheat products; however, the long-term health consequences of this are unknown. Gluten-free diet has been associated with nutritional deficiencies which are independently of the condition,²⁴ which may raise some awareness at the time of prescribing this restrictive diet. In addition, potential nutritional deficiencies, wheat restriction has been shown to affect the richness and composition of small intestinal and fecal microbiota, reducing bacterial groups actively involved in carbohydrate fermentation such as Firmicutes.^{23,43}

Unfortunately, the previous concerns will also apply to other restrictive diets such as the low in FODMAPs. Therefore, deciding whether to start or not a gluten-free

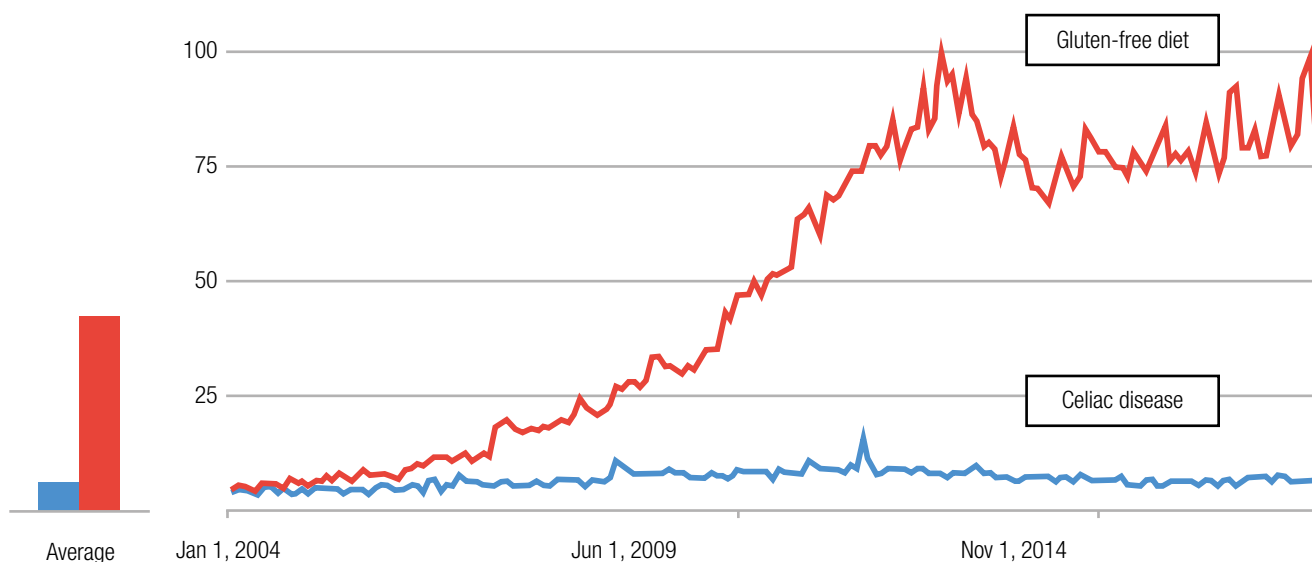
diet in a patient with suspected NCWS is a real concern. To complicate things further, not all patients with NCWS will respond to a wheat restricted diet. As suggested by three recent exploratory studies evaluating symptoms reaction to different doses of gluten in the diet, gluten/wheat restriction rather than gluten/wheat free diet may be sufficient in NCWS population.^{32, 44, 45} If a decision to trial a gluten-free diet is taken, the most important clinical step is to rule out CD, with specific serology and endoscopy in that patient, prior to starting the restrictive diet. (Table 2).

Future research in NCWS

The definition of non-celiac gluten or wheat sensitivity has changed over the years and there is still no consensus on the most appropriate term to define the condition.

There is more than one symptom in NCWS, more than one potential component in wheat capable of triggering dysfunction, and hence the answer is likely to be complex and involve more than one trigger. However, it will be crucial to identify what the key wheat components are, alone or in combination. This is the only way we will advance in better therapeutic approaches aimed at selectively reducing those components in wheat-derived

Figura 2. There is more interest over time in the gluten free diet than in celiac disease.



<https://trends.google.com/trends/explore>

products. As opposed to CD where gluten content in food should be kept below 20 ppm/day, no such threshold has been identified in NCWS and it may be sufficient to reduce the quantity of some wheat proteins or fructans to a level that is tolerable to these patients. Adequate randomized-controlled trials with crossover design and appropriate washout period, comparing different components are strongly needed to identify this. In addition to multiple triggers, it is possible that, as in IBS, subgroups of people have different susceptibility to different wheat components.

Therefore, we should continue the search for biomarkers that may help identify subgroups of patients who may benefit from particular dietary counselling.

Recommendations on whether, or not, to start a restriction diet should be based on the evidence that benefits outweigh the associated risks. Additional therapies such as probiotics⁴⁶ or bacteria derived enzymes⁴⁷ have been proposed as adjuvant treatment for NCWS, however, the evidence is scarce to date, which highlights the need of research in this area.

Table 2. Controversies and challenges in NCGS/NCWS.

	Controversies	Challenges	Future research
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical presentation: IBS and/or extra-intestinal symptoms - Need of DBPC challenge - Antigliadin antibodies are present in the majority of NCGS/NCWS - IELs and basophils may be increased in biopsies 	<ul style="list-style-type: none"> - Differentiate NCGS from IBS - DBPC challenge is Impractical - AGAs are non-specific - Normal biopsies are found in 50% NCGS/NCWS 	Discovery of biomarkers that predict response to GFD in non-celiac population
Prevalence	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalence of NCGS is 0.6-6% 	<ul style="list-style-type: none"> - Lack of biomarker to diagnose NCGS/WS 	Epidemiological studies to estimate the true prevalence of NCGS
Triggers	<ul style="list-style-type: none"> - Gluten or other wheat components such as ATIs, fructans induce symptoms - Dysbiosis may trigger symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> - There may be more than one wheat component to trigger symptoms, and also, different components may trigger symptoms in different subgroups of NCGS/WS 	RCT DBPC cross over design are needed to identify which specific wheat component or combination of them induce symptoms in NCGS/NCWS
Mechanisms	<ul style="list-style-type: none"> - Innate immunity, permeability, changes in GI motility, changes in microbial diversity may contribute to the pathophysiology 	<ul style="list-style-type: none"> - Studies on mechanisms are challenging in clinical setting; studies in mice are needed 	Preclinical studies to identify immune markers, and clinical studies evaluating whether changes in motility, and microbial diversity may explain symptoms
Treatment/ Management	<ul style="list-style-type: none"> - Need of strict GFD - Need of assessment of GFD compliance in NCGS/NCWS - Probiotics may be beneficial in NCGS/WS - Microbial derived enzymes may benefit NCGS/WS 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmation that symptoms are triggered by gluten/wheat - Identifying which probiotic/mix of probiotics will benefit 	Determine the level of gluten tolerance, and other adjuvant therapies (such as probiotics or microbial derived enzymes) to induce tolerance

DBPC: double-blind placebo controlled; **IELs:** intraepithelial lymphocytes; **AGAs:** antigliadins.

Authors contributions. MIPS and EFV reviewed the literature and wrote the manuscript.

Authors Disclosure. EFV holds a Canada Research Chair and is funded by CIHR. MIPS hold an Internal Career Award by the Dep. of Medicine, McMaster University.

Competing interests. The authors have no competing interests to declare.

References

- Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978; 1: 1358-1359.
- Volta U, Pinto-Sánchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: Is there a role for gluten? *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 547-557.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier Ch, Cristofori F, de Magistris L, Dolinsek J, Dieterich W, Francavilla R, Hadjivassiliou M, Holtmeier W, Körner U, Leffler DA, Lundin KEA, Mazzarella G, Mulder ChJ, Pellegrini N, Rostami K, Sanders D, Skodje GI, Schuppan D, Ullrich R, Volta U, Williams M, Zevallos VF, Zopf Y, Fasano A. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold Ch, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten Sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-3853.
- Potter M, Walker MM, Talley NJ. Non-Celiac Gluten or Wheat Sensitivity: Emerging disease or misdiagnosis? *Med J Aust* 2017; 207: 211-215.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold Ch, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten Sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-3853.
- Volta U, Bardella MT, Calabro A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey in patients suspected of having Non Celiac Gluten Sensitivity *BMC Med* 2014; 12: 85.
- Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 9-18.
- Talley NJ, Walker MM. Celiac Disease and Nonceliac Gluten or Wheat Sensitivity: The risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 615-616.
- Marsh M, Villanacci V, Srivastava A. Histology of gluten related disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 171-177.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB. Non-Celiac Wheat Sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898-1906.
- Bucci C, Zingone F, Russo I, Morra I, Tortora R, Pogna N, Scalia G, Iovino P, Ciacci C. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1294-1249.
- Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Bassotti G, Bold J, Rostami K. Non-Celiac Gluten Sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11: 197-202.
- Maki M, Caporale D. HLA-DQ1 Alpha and Beta Genotypes Associated with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *The FASEB Journal* 2017; 31: 612.1.
- Aziz I, Lewis N, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, Newrick L, Sanders DS. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eu J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 33-39.
- Digiacoimo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 921-925.
- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
- Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients* 2015; 7: 1565-1576.
- Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, Carlson P, Lamsam J, Janzow D, Eckert D, Burton D, Zinsmeister AR. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903-911.
- Bárbaro MR, Cremon C, Caio G, De Giorgio R, Volta U, Stanghellini V, Barbara G. Increased zonulin serum levels and correlation with symptoms in Non-Celiac Gluten Sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea; Proceedings of the UEG Week 2014; Vienna, Austria. 18-22 October 2014.
- Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, Verna EC, Volta U, Alaedini A. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65: 1930-1937.
- Pinto Sánchez MI, Verdu EF. Non Celiac Gluten or Wheat Sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13392.
- Carroccio A. Searching for the immunological basis of wheat sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 628-630.
- Nikulina M, Habich C, Floh SB, Scott FW, Kolb H. Wheat gluten causes dendritic cell maturation and chemokine secretion. *J Immunol* 2004; 173: 1925-1933.

27. Verdu EF, Huang X, Natividad J, Lu J, Blennerhassett PA, David CS, McKay DM, Murray JA. Gliadin-dependent neuro-muscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G217-G225.
28. Gómez Castro MF, Miculán E, Herrera MG, Ruera C, Pérez F, Prieto ED, Barrera E, Pantano S, Carasi P, Chirido FG. p31-43 Gliadin Peptide Forms Oligomers and Induces NLRP3 Inflammation/Caspase 1- Dependent Mucosal Damage in Small Intestine *Front Immunol* 2019; 10: 31.
29. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, Zevallos V, Libermann TA, Dillon S, Freitag TL, Kelly CP, Schuppan D. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209: 2395-2408.
30. Caminero A, McCarville J, Zevallos VF, Pigrau M, Yu XB, Jury J, Galipeau HJ, Clarizio AV, Casqueiro J, Murray JA, Collins SM, Alaedini A, Bercik P, Schuppan D, Verdu EF. Lactobacilli degrade wheat amylase trypsin inhibitors to reduce intestinal dysfunction induced by immunogenic wheat proteins. *Gastroenterology* 2019 (in press).
31. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported Non-Celiac Gluten Sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320-328.
32. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, Veierød MB, Henriksen C, Lundin KEA. Fructans rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018; 154: 529-539.
33. Pinto Sánchez MI, Nardelli A, Borejovic R, Causada Calo N, McCarville J, Samuels K, Uhde M, Suzanne Hansen S, Smecuol E, Armstrong D, Moayyedi P, Alaedini A, Collins SM, Bai JC, Verdu EF, Bercik P. Antigliadin antibodies predict the symptomatic response to gluten-free diet and improvement in gastrointestinal motility in IBS patients. *Gastroenterology* 2017; 152: S45.
34. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514.
35. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, Di Stefano M, Corazza GR. Small amounts of gluten in subjects with suspected Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1604-1612.
36. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, Rostami-Nejad M, Rostami K. Non-Celiac Gluten Sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2015; 7: 4542-4554.
37. Zanwar VG, Pawar SV, Gambhire PA et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo controlled trial. *Intest Res* 2016; 14: 343-350.
38. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, Villanacci V, Hidalgo A, Lanzini A. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 968-976.
39. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, Ferretti F, Conte D, Valiante F, Fini L, Forti E, Cannizzaro R, Maiero S, Londoni C, Lauri A, Fornaciari G, Lenoci N, Spagnuolo R, Basilisco G, Somalvico F, Borgatta B, Leandro G, Segato S, Barisani D, Morreale G, Buscarini E. Evidence for the presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016; 8: 84.
40. Dale HF, Hatlebakk JG, Hovdenak N, Ystad SO, Lied GA. The effect of a controlled gluten challenge in a group of patients with suspected Non-Coeliac Gluten Sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. *Neurogastroenterol Motil* 2018 Mar 15.
41. Rostami K, Rostami-Nejad M, Al Dulaimi D. Post gastroenteritis gluten intolerance. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 66-70.
42. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdú EF. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 7-18.
43. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009; 102: 1154-1160.
44. Roncoroni L, Bascuñan KA, Vecchi M, Doneda L, Bardella MT, Lombardo V, Scricciolo A, Branchi F, Elli L. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): An Exploratory Study. *Nutrients* 2019; 11: 136.
45. Haro C, Villatoro M, Vaquero L, Pastor J, Giménez MJ, Ozuna CV, Sánchez-León S, García-Molina MD, Segura V, Comino I, Sousa C, Vivas S, Landa BB, Barro F. The dietary intervention of transgenic low-gliadin wheat bread in patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) showed no differences with Gluten Free Diet (GFD) but provides better gut microbiota profile. *Nutrients* 2018; 10: 1964: 1-15.
46. Fosca A, Polsinelli L, Aquillo E. Effects of probiotic supplementation in Non-Celiac Gluten Sensitivity patients. *J Hum Nutr Food Sci* 2015; 3: 1073.
47. Ido H, Matsubara H, Kuroda M, Takahashi A, Kojima Y, Koikeda S, Sasaki M. Combination of gluten-digesting enzymes improved symptoms of non-celiac gluten sensitivity: a randomized single-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 181.
48. Skodje GI, Henriksen C, Salte T, Drivenes T, Toleikyte I, Lovik AM, Veierød MB, Lundin KE. Wheat challenge in self-reported gluten sensitivity: a comparison of scoring methods. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52: 185-192.

Solución del caso: Causa inusual de shock hipovolémico

Viene de la página 94

El hematoma duodenal espontáneo se asocia a anticoagulación oral, coagulopatías y neoplasias oncohematológicas. El hematoma duodenal secundario es principalmente secundario a traumas abdominales en niños, más raramente a úlcera duodenal, pancreatitis aguda o tratamiento endoscópico de úlceras.¹ Se manifiesta con intenso dolor abdominal, náuseas, vómitos y HDA (intraluminal). También se asocia a hemorragia mesentérica, peritoneal y retroperitoneal.

Los hallazgos en la tomografía incluyen engrosamiento simétrico y circunferencial de la pared, disminución de la luz intestinal con o sin obstrucción asociada, sumado a la hiperdensidad intramural (50-80 UH) la cual dependerá del tiempo de evolución, siendo mayor en los primeros 10 días.² Dicho estudio debe incluir siempre una fase sin contraste endovenoso y, de ser posible, una con contraste. Además, se recomienda la administración de agua para lograr contraste negativo intraluminal (el contraste oral puede dificultar los hallazgos).

Generalmente, el hematoma intraluminal rápidamente diagnosticado y tratado tiene buen pronóstico y

se resuelve ad integrum con tratamiento conservador, aunque puede generar peritonitis o íleo, que son de tratamiento quirúrgico.³ La extensión del hematoma determina el pronóstico del paciente, siendo ominoso si la misma excede la mitad del intestino delgado.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Sostén financiero. No se solicitó ningún apoyo financiero para la elaboración del caso clínico.

Referencias

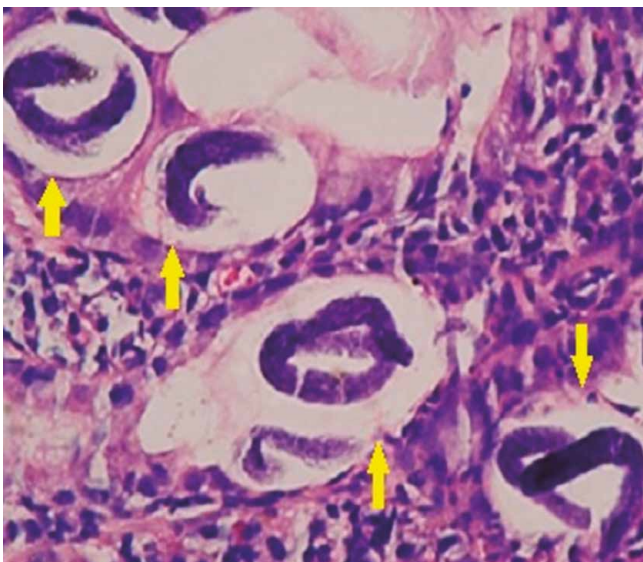
1. Abbas MA, Collins JM, Olden KW. Spontaneous Intramural Small-Bowel Hematoma: Imaging Findings and Outcome AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 1389-1394.
2. Fullen WD, Selle JG, Whitely DH, Martin LW, Altemeier WA. Intramural duodenal hematoma Ann Surg 1974; 179: 549-556.
3. Chang IK, Kwang HK, Hyo YK, Sung PH, Seong GH, Pil WP, Kyu SR. Bowel obstruction caused by an intramural duodenal hematoma: a case report of endoscopic incision and drainage J Korean Med Sci 2009; 24: 179-183.

Solución del caso: Patología gástrica poco frecuente

Viene de la página 95

Se analizó el cuadro clínico del paciente, se trató de compensarlo paulatinamente hasta tener el resultado de la biopsia, que fue el siguiente: gran cantidad de larvas de *Strongyloides stercoralis* (Ss) con un infiltrado de células plasmáticas y eosinófilos (Figura 3), por lo que se indicó tratamiento con albendazol 400 mg cada 12 horas por 7 días; a pesar del tratamiento el paciente desarrolló sepsis abdominal (*Escherichia coli* enteropatógena), que no se logró compensar por su mal estado nutricional, y por lo que falleció 10 días después.

Figura 3. Biopsia de la mucosa antral: se evidencian abundantes larvas de *Strongyloides stercoralis* (flechas amarillas) rodeadas de un infiltrado inflamatorio crónico con células plasmáticas que forman folículos linfocitos, además de la presencia de eosinófilos.



El Ss es un nematodo endémico en áreas tropicales como el Ecuador. La infección puede ser asintomática en el 50% de los casos, y afecta especialmente al intestino delgado. Cuando produce síntomas, los más comunes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y, con menos frecuencia, prurito eritematoso y erupciones cutáneas, con eosinofilia en la biometría

hemática en el 70% de los casos. En pacientes inmunocomprometidos, como el de nuestro caso que tenía una desnutrición importante, la hiperinfección por Ss se caracteriza por afectar órganos como el estómago, llegando a tener una mortalidad del 90%.¹⁻³ En pacientes no complicados el Ss se puede diagnosticar mediante un examen de heces (baja sensibilidad) y pruebas serológicas, pero en la hiperinfección con más frecuencia se requiere el estudio de especímenes de tejidos;^{3,4} por otro lado, la linitis plástica se caracteriza por una infiltración difusa causada por el engrosamiento y rigidez de la pared gástrica de origen neoplásico que afecta con más frecuencia el fondo y el área antro pilórica gástrica⁵ (que fue muy similar al caso presentado), por lo que debe considerarse como una patología que debe formar parte del diagnóstico diferencial con la hiperinfección por Ss.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Sostén financiero. No se obtuvo sostén financiero de ninguna institución.

Referencias

1. Ross AG, Olds GR, Cripps AW, Farrar JJ, McManus DP. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Eng J of Med* 2013; 368: 1817-1825.
2. Kassalik M, Mönkemüller K. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome and disseminated disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7: 766-768.
3. Osiro S, Hamula C, Glaser A, Rana M, Dunn D. A case of *Strongyloides* hyper-infection syndrome in the setting of persistent eosinophilia but negative serology. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 88: 168-170.
4. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, Zafrani L, Chalumeau-Lemoine L, Guidet B, Azoulay E, Pène F. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection* 2015; 43: 691-698.
5. Pedrazzani C, Marrelli D, Pacelli F, Di Cosmo M, Mura G, Betarini F, Rosa F, de Manzoni G, Roviello F. Gastric linitis plastica: Which role for surgical resection? *Gastric Cancer* 2012; 15: 56-60.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 49 N°2 año 2019