

Colitis eosinofílica inducida por micofenolato: reporte de caso

Mario Alberto Caviedes-Cleves¹ , Ariel Antonio Arteta-Cueto² 

¹ Residente de tercer año, Departamento de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico Especialista en Patología, Departamento de Patología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Colitis;
Ácido Micofenólico;
Diarrea

Recibido: agosto 3 de 2022

Aceptado: diciembre 13 de 2022

Correspondencia:

Mario Alberto Caviedes-Cleves. mario.caviedes@udea.edu.co

Cómo citar: Caviedes-Cleves MA, Artera-Cueto AA. Colitis eosinofílica inducida por micofenolato: reporte de caso. Iatreia [Internet]. 2023 Abr-Jun;36(2):278-285. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.211>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

El micofenolato de mofetil es un medicamento usado para la prevención del rechazo de aloinjertos en pacientes con trasplante de órganos. La colitis eosinofílica por micofenolato es una condición reconocida en pacientes con antecedente de trasplante renal y diarrea persistente, en la cual es necesaria la toma de biopsia para lograr un diagnóstico y tratamiento apropiados. Se presenta el caso de un niño de 11 años con diarrea; se realizó biopsia de colon que mostró edema e infiltrado inflamatorio eosinofílico en lámina propia con formación de microabscesos, con daño epitelial y de las criptas. Dada la ausencia de otra causa del cuadro clínico, se retiró el micofenolato del esquema de tratamiento, con resolución de la sintomatología. La escala de Naranjo para causalidad de reacción adversa a medicamentos fue definitiva con un puntaje de 10. Se aporta a la literatura con la caracterización de los hallazgos histopatológicos en la lesión del colon inducida por micofenolato.

Mycophenolate-induced eosinophilic colitis: A case report

Mario Alberto Caviedes-Cleves¹ , Ariel Antonio Arteta-Cueto² 

¹ Third-year resident of Pathology, University of Antioquia, Medellín, Colombia.

² Medical Specialist in Pathology. Professor and Researcher, Department of Pathology, University of Antioquia. Medellín Colombia.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS

Colitis;
Mycophenolic Acid;
Diarrhea

Received: August 3, 2022

Accepted: November 4, 2022

Correspondence:

Mario Alberto Caviedes-Cleves.
mario.caviedes@udea.edu.co

How to cite: Caviedes-Cleves MA, Artera-Cueto AA. Mycophenolate-induced eosinophilic colitis: A case report. *Iatreia* [Internet]. 2023 Apr-Jun;36(2):278-285. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.211>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Mycophenolate mofetil is a medication used for the prevention of allograft rejection in organ transplant patients. Eosinophilic colitis due to mycophenolate is a recognized condition in patients with a history of renal transplantation and persistent diarrhea, requiring a biopsy to achieve an appropriate diagnosis and treatment. The case of an 11-year-old boy with diarrhea is presented; colon biopsy showed edema and eosinophilic inflammatory infiltrate in the lamina propria with microabscess formation, with epithelial and crypt damage. Because of the absence of another cause of the clinical case, mycophenolate was withdrawn from the treatment scheme, with resolution of the symptoms. The Naranjo adverse drug reaction probability scale was definitive with a score of 10. The report contributes to the literature with the characterization of the histopathological findings in mycophenolate-induced colonic injury.

Introducción

La colitis eosinofílica es un trastorno gastrointestinal caracterizado por la presencia de síntomas de disfunción intestinal como dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso (1), cuya etiología puede ser primaria o secundaria dependiendo de si existe una causa identificable (3). En pacientes con antecedente de trasplante renal con inmunosupresión farmacológica y episodios diarreicos, es necesario descartar causas infecciosas, así como se debe conocer el esquema de tratamiento recibido, pues estas terapias, especialmente el micofenolato mofetilo y el tacrolimus, tienen asociación con colitis eosinofílica, y su diagnóstico temprano con una adecuada conducta terapéutica conllevan a la remisión completa de los síntomas (4).

Los mecanismos propuestos para explicar el daño de la mucosa intestinal por micofenolato mofetilo incluyen la alteración en la síntesis de purinas (5-6); la alteración de los fosfolípidos de la membrana de las células epiteliales; y la inducción de liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) – α (7). Dichos daños se evidencian en la mayor parte del tracto gastrointestinal, con infrecuente afectación segmentaria del colon (8). El 50 % de los pacientes tienen hallazgos endoscópicos normales en colon (9), por lo cual en todos los casos se requiere estudio histopatológico, pues cada entidad incluida en los diagnósticos diferenciales tiene un tratamiento diferente (1).

Microscópicamente, en el colon puede encontrarse edema y aumento en la densidad del infiltrado inflamatorio predominantemente eosinofílico en la lámina propia, formación de abscesos eosinofílicos, cambios epiteliales regenerativos y reactivos (10), distorsión de la arquitectura de las criptas y aumento de figuras apoptóticas en la base de estas (6,11). El tratamiento consiste en la reducción de la dosis o retiro del medicamento causante, con resolución de la sintomatología después de la suspensión del fármaco (6).

Presentamos el caso de un niño de 11 años de edad con cuadro diarreico agudo, sin hallazgos anormales en la colonoscopia, cuyo estudio histopatológico reveló hallazgos compatibles con colitis eosinofílica que se atribuyó al uso de micofenolato mofetilo, dada la ausencia de otras causas que fueron descartadas por estudios como coproscópico, coprológico, coprocultivo y estudios microscópicos. Por lo anterior, dicho medicamento fue retirado del esquema de tratamiento inmunosupresor, con resolución rápida de la sintomatología del paciente.

Caso clínico

Paciente masculino de 11 años, con antecedente de enfermedad renal crónica terminal secundaria a nefropatía por reflujo vesicoureteral, usuario de trasplante renal de donante cadavérico, con terapia inmunosupresora de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato, prednisolona y calcio. Cuatro años después del trasplante renal inició con episodios diarreicos de alto gasto, que condicionaron un estado grave de deshidratación con deterioro de la función renal. El hemograma informó como único hallazgo normal una leucocitosis leve con eosinofilia. El coproscópico, coprológico y coprocultivo fueron negativos para microorganismos. La esofagogastroduodenoscopia reportó gastropatía eritematosa y esófago e intestino delgado sin alteraciones; la colonoscopia fue normal. Se tomaron biopsias de esófago, estómago, duodeno, ciego, colon transverso y descendente.

El estudio histopatológico reveló esófago, estómago y duodeno sin alteraciones; ciego, colon transverso y descendente con colitis eosinofílica con hasta 45, 48 y 60 eosinófilos por campo de gran aumento respectivamente (Figura 1 A y B). Otros hallazgos incluyeron atrofia de criptas (Figura 1 A y B), pérdida focal de mucina y células caliciformes de la mucosa (Figura 1B), formación de microabscesos de eosinófilos con signos de degranulación (Figura 2A), daño epitelial por eosinófilos (Figura 2B), edema de la lámina propia y cambios epiteliales reactivos (Figura 3A), fenómeno de agotamiento de la cripta debido a dilatación de la misma, aplanamiento de su epitelio, con cambios

intensamente eosinofílicos en su citoplasma (Figura 3B), y aumento de cuerpos apoptóticos en las criptas (Figura 4 A y B). No se identificaron hallazgos sugestivos de infección por citomegalovirus, ni estructuras morfológicamente compatibles con parásitos.

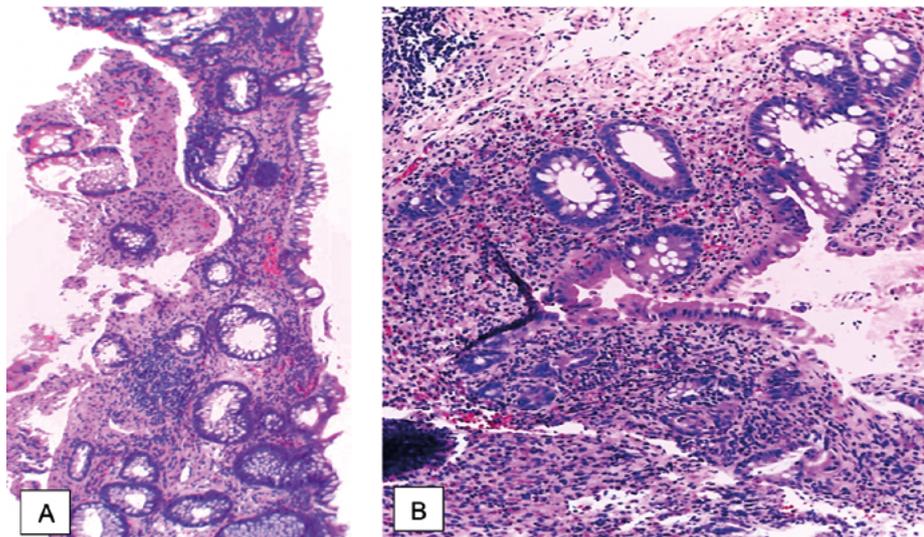


Figura 1. Biopsias de Colon. A) Aumento 4x, atrofia de las criptas, lámina propia expandida por un infiltrado inflamatorio. B) Aumento 10X, el infiltrado inflamatorio de la lámina propia es predominantemente eosinofílico. Hay pérdida focal de mucina y células caliciformes en el epitelio de revestimiento de la mucosa.

Fuente: departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.

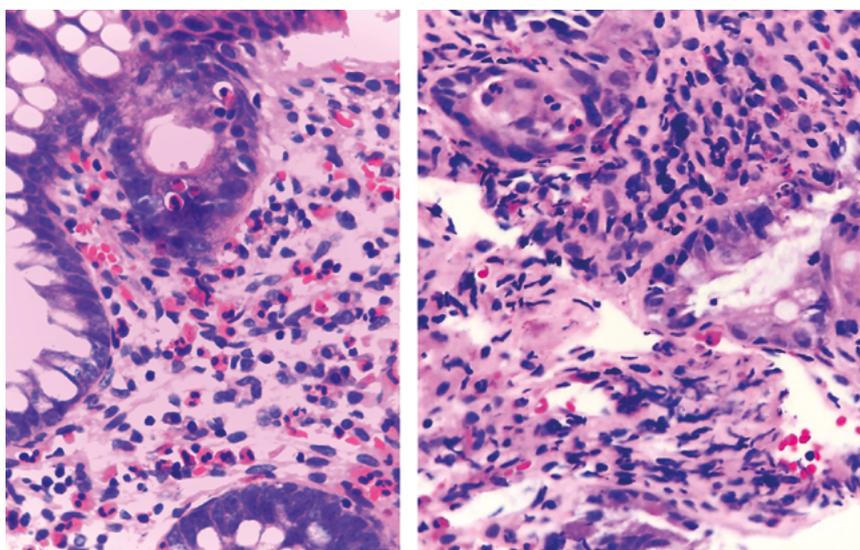


Figura 2. Biopsia de colon. A) Aumento 40X, microabscesos de eosinófilos en la cripta y signos de degranulación. B) Aumento 40X, daño epitelial con destrucción de las criptas secundario al proceso inflamatorio.

Fuente: departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.

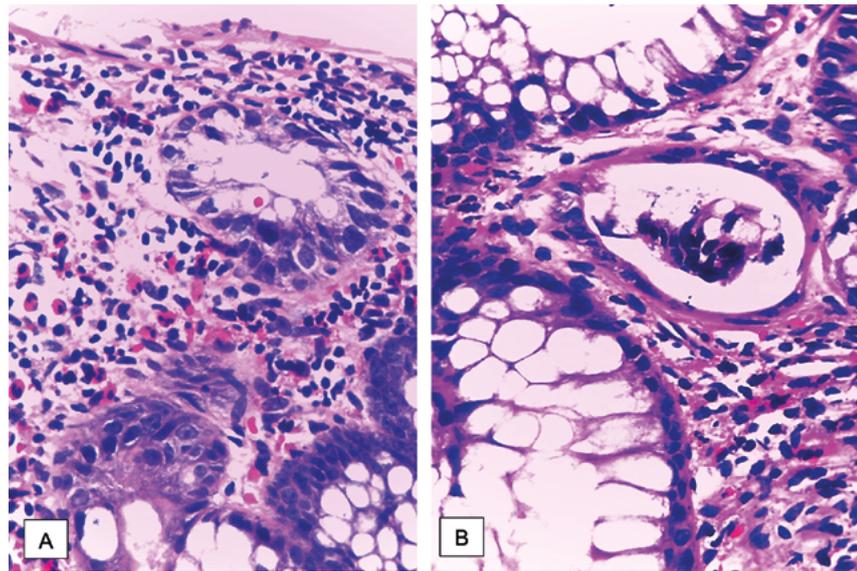


Figura 3. Biopsia de colon. A) Aumento 40X, edema de la lámina propia y cambios reactivos epiteliales. B) Aumento 40X, fenómeno de agotamiento de la cripta, con cambio eosinofílico del epitelio de revestimiento.

Fuente: departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.

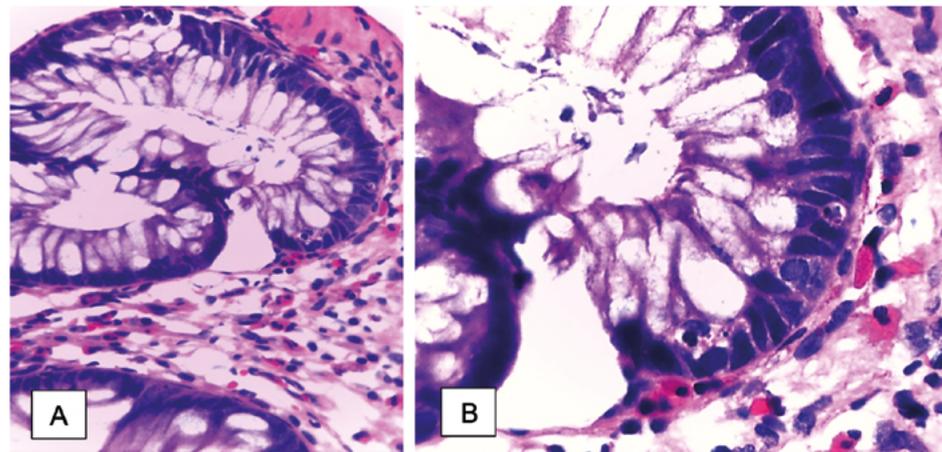


Figura 4. Biopsia de Colon. A) Aumento 40X, aumento del número de cuerpos apoptóticos en la base de la cripta. B) Aumento 100 X de la microfotografía de A.

Fuente: departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.

Se diagnosticó colitis eosinofílica, y dada la ausencia de otras causas secundarias, se realizó la escala de Naranjo para causalidad de reacción adversa a medicamentos para el micofenolato mofetilo, que fue definitiva con un puntaje de 10. Se consideró que dicho cuadro era secundario a daño por micofenolato mofetilo, por lo cual este fármaco fue suspendido y reemplazado por ciclosporina, con resolución del cuadro clínico aproximadamente 5 días después del cambio de terapia.

Discusión

La colitis eosinofílica es un trastorno gastrointestinal que fue descrito por primera vez en 1937 por Kaijser; el término fue acuñado por Dunstone en 1959 (12). Diferentes estudios en Estados Unidos han reportado una incidencia en niños de 1,6/100.000 (13). Se caracteriza por síntomas de disfunción intestinal como dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, etc. (1). En general, los pacientes presentan tres características: hemogramas con un 5 % - 35 % de eosinofilia (hasta en el 23 % de los casos el hemograma puede ser normal), infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal (TGI) y anomalías funcionales, como fue la presentación del paciente de este caso clínico (2).

Se hace un diagnóstico de exclusión, cuya etiología puede ser primaria/idiopática o secundaria. Las causas primarias incluyen procesos alérgicos como atopia (80 %), sensibilización alimentaria (62 %) y antecedentes familiares de alergia alimentaria/ambiental (16 %) (3). Las causas secundarias corresponden a parasitosis intestinal, enfermedades gastrointestinales como enfermedad inflamatoria intestinal, conectivopatías, vasculitis, y exposición a algunos medicamentos como AINEs, clozapina, carbamazepina, azatioprina, rifampicina, tacrolimus y micofenolato (1,14).

En pacientes con antecedente de trasplante renal con inmunosupresión farmacológica que desarrollan episodios diarreicos, como es el caso del paciente del presente caso clínico, es necesario descartar causas infecciosas; sin embargo, se debe tener en cuenta que las terapias inmunosupresoras tienen asociación con colitis eosinofílica (4). Por tanto, el diagnóstico debe ser certero para acoger una conducta terapéutica adecuada y lograr una remisión completa de los síntomas.

El micofenolato mofetilo es un medicamento inmunosupresor con bajo perfil de toxicidad, usado para prevenir el rechazo de los receptores de trasplantes de órganos sólidos (8,15). Sus mecanismos de daño de la mucosa gastrointestinal incluyen la alteración de la síntesis de purinas por un metabolito activo denominado ácido micofenólico, el cual altera la replicación de las células epiteliales intestinales y la absorción de líquidos, con episodios diarreicos consecuentes (5-6). Otro mecanismo lesivo es la regulación al alza de las fosfatidilcolinas intracelulares, un fosfolípido de membrana que mantiene la función de barrera gastrointestinal, y genera daño en los fosfolípidos de membrana con una disminución de la defensa de la mucosa. Igualmente, se cree que la inflamación de la mucosa es consecuencia del metabolito activo acil glucurónido, que causa irritación local del epitelio, y estimula a las células mononucleares para que liberen factor de necrosis tumoral (TNF) - α , lo cual desencadena el proceso inflamatorio local (7).

El período de latencia entre la exposición al micofenolato mofetilo y el inicio de los síntomas gastrointestinales es alrededor de 6 meses a 15 años; en el paciente cuyo caso presentamos aquí fue de 4 años (6). Johal *et al.* describen en su reporte de caso que los efectos nocivos se evidencian en la mayor parte del tracto gastrointestinal, con infrecuente afectación segmentaria del colon como en el presente caso clínico, cuyo mecanismo no está claro (8). Tampoco es clara la relación entre el grado de lesión de la mucosa y la dosis y niveles séricos de micofenolato (16).

Un estudio demostró que el 47 % de los pacientes con colitis eosinofílica por micofenolato tenían hallazgos endoscópicos normales, tal cual sucedió en el caso de este paciente (9). La serie de casos publicada por Recio Linares *et al.* describen algunas alteraciones endoscópicas en esta entidad, entre las que se incluyen edema, erosiones, ulceraciones, lesiones sobreelevadas y aftas, por lo cual se requiere estudio histopatológico en todos los casos, ya que cada entidad incluida en los diagnósticos diferenciales tiene una conducta terapéutica diferente (1).

Los patrones histopatológicos de lesión son similares, como colitis aguda (31 % - 50 %), cambios similares a enfermedad inflamatoria intestinal (25 % - 36 %), patrón de enfermedad de injerto contra huésped (8 % - 19 %), patrón normal o casi normal (18 % - 31 %) y cambios de tipo de colitis isquémica (3 % - 12 %) (9,16); adicionalmente, pueden ser similares a los observados en infección por citomegalovirus, VIH o inmunodeficiencias primarias (9).

El principal hallazgo histopatológico en colon es un infiltrado inflamatorio denso, predominantemente eosinofílico en la lámina propia; en el metanálisis de Kiss *et al.* se establece, para hacer un diagnóstico de colitis eosinofílica en niños, un mínimo de 35, 25 y 49 eosinófilos por campo de gran aumento en colon ascendente, colon transverso y colon descendente, respectivamente (17). En la revisión de Pineton de Chambrun *et al.* se enumeran otros hallazgos de la colitis eosinofílica, como abscesos de eosinófilos con signos de desgranulación, cambios epiteliales regenerativos y reactivos como depleción de mucina y disminución del número de células caliciformes (10).

Asimismo, Papadimitriou *et al.* en su estudio informaron otros hallazgos, como células inflamatorias intraglandulares y edema de la lámina propia (18). Finalmente, Farooqi *et al.* y Kim, en sus reportes de casos, encontraron que los pacientes con colitis eosinofílica asociada a micofenolato presentaban distorsión de la arquitectura de las criptas, dado por un fenómeno de agotamiento o atrofia, dilatación, cambio eosinofílico y aumento de figuras apoptóticas en la base de las mismas (6,11). Esta última considerada el sello distintivo para el diagnóstico (8).

Todos los hallazgos anteriores estaban presentes en el estudio histopatológico del paciente en mención y, dada la ausencia de otras causas secundarias y un puntaje definitivo de 10 en la escala de Naranjo para causalidad de reacción adversa a medicamento, se consideró un cuadro compatible con colitis eosinofílica inducida por micofenolato mofetilo. La asociación de criptitis, plasmocitosis basal y pérdida de la mucina de las células caliciformes orientan a otras causas (19).

El principal tratamiento de la colitis eosinofílica inducida por micofenolato es la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento, lo que genera una mejoría de la sintomatología entre 3 a 5 días después, y la resolución del cuadro a los 20 días en el 98 % de los casos (16). En el presente caso clínico ocurrió una resolución completa de los síntomas 5 días después del cambio de terapia.

Conclusión

En conclusión, la colitis eosinofílica inducida por micofenolato es una entidad clínica de exclusión que debe tenerse en cuenta en pacientes sometidos a trasplante que reciben terapia inmunosupresora con episodios diarreicos. Es necesaria la realización de colonoscopia y biopsia del colon en todos los casos para descartar otras entidades causales. Su reconocimiento temprano y un tratamiento oportuno reducen el riesgo de pérdida del injerto y muerte. Actualmente no existen criterios de diagnóstico universalmente aceptados para la colitis por micofenolato mofetilo, por lo cual aportamos a la literatura mundial para la caracterización de los hallazgos histopatológicos en dicha entidad.

Conflicto de intereses

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Recio-Linares A, Carabaño-Aguado I, Salcedo-Lobato E, García-Rodríguez C, Botija-Arcos G, Valencia-Mesa AL. Colitis eosinofílica: hay que pensar en ella. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2019;21(84):405–10. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000400016#:~:text=En%20resumen%3A%20cabe%20pensar%20en,coexiste%20una%20base%20al%C3%A9rgica%2Dat%C3%B3pica.
2. Prieto-Ortiz RG, Prieto-Ortiz JE. (2020). Colitis eosinofílica, un diagnóstico poco sospechado. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020;35(1):87–91. <https://doi.org/10.22516/25007440.376>

3. Díaz del Arco C, Taxonera C, Olivares D, Fernández-Aceñero MJ. Eosinophilic colitis: Case series and literature review. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2018;214(1):100–4. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.029>
4. Calle-Gómez M, Sierra-Quiroz Y, Ochoa-García C, Vélez-Echeverri C, Serna-Higuaita LM, Pérez-Cadavid JC, et al. Colitis eosinofílica secundaria a tacrolimus en un paciente pediátrico trasplantado renal. Reporte de caso. *Nefroplus* [Internet]. 2018;10(2):68–71. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-colitis-eosinofilica-secundaria-tacrolimus-un-articulo-X1888970018633889>
5. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2–3):85–118. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00188-0)
6. Farooqi R, Kamal A, Burke C. Mycophenolate-induced colitis: A case report with focused review of literature. *Cureus* [Internet]. 2020;12(1):e6774. <https://doi.org/10.7759/cureus.6774>
7. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche H-U, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007;22(9):2440–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm308>
8. Johal K, Ratuapli SK, Lam-Himlin DM, Gurudu SR. Mycophenolate mofetil-induced segmental colitis mimicking ischemic colitis. *Case Rep Gastroenterol* [Internet]. 2014;8(1):95–100. <https://doi.org/10.1159/000360847>
9. Calmet FH, Yarur AJ, Pukazhendhi G, Ahmad J, Bhamidimarri KR. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2015;28(3):366–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480174/>
10. Pineton de Chambrun G, Dufour G, Tassy B, Rivière B, Bouta N, Bismuth M, et al. Diagnosis, natural history and treatment of eosinophilic enteritis: A review. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2018;20(8):37. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0645-6>
11. Kim K, Gardner JM, Schwartz M, Tompson ML, Ro JY. Mycophenolate mofetil-related colitis - A case report -. *Korean J Pathol* [Internet]. 2010;44(3):333. <https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2010.44.3.333>
12. Dunstone GH. A case of eosinophilic colitis. *Br J Surg* [Internet]. 1959;46(199):474–6. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004619913>
13. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of eosinophilic gastroenteritis and colitis in a population-based study, from 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(11):1733–41. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.050>
14. Patil DT, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Arch* [Internet]. 2018;472(1):67–80. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2274-0>
15. Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB. Immunosuppressants: cellular and molecular mechanisms of action. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1996;28(2):159–72. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90297-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90297-8)
16. Goyal A, Salahuddin M, Govil Y. A unique case of mycophenolate induced colitis after 10 years of use. *Case Rep Gastrointest Med* [Internet]. 2016; 2016:3058407. <https://doi.org/10.1155/2016/3058407>
17. Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, et al. Eosinophil counts in the small intestine and colon of children without apparent gastrointestinal disease: A meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018;67(1):6–12. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001904>
18. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro C, Wiland A, Klassen D, et al. Graft-versus-host disease-like features in mycophenolate mofetil-related colitis. *Transplant Proc* [Internet]. 2001;33(3):2237–8. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)01951-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)01951-0)
19. Kumar NB, Nostrant TT, Appelman HD. The histopathologic spectrum of acute self-limited colitis (acute infectious-type colitis). *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1982;6(6):523–9. <https://doi.org/10.1097/00000478-198209000-00004>