



## Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias que debuta con hiperamoniemia

Sara López López<sup>a</sup>, Valewska Wallis Gómez<sup>b</sup>, Luis Peña Quintana<sup>c</sup>

Publicado en Internet:  
20-junio-2022

Sara López López:  
sara.lopez0192@gmail.com

<sup>a</sup>Pediatra. CS de San Gregorio. Telde. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España • <sup>b</sup>Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España • <sup>c</sup>Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España. CIBEROBN. ACIP. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. España.

### Palabras clave:

- Alergia a proteínas de leche de vaca
- Deshidratación
  - Diagnóstico diferencial
  - Enterocolitis
- Hiperamoniemia

### Resumen

Dentro de las alergias no mediadas por IgE, la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) es el cuadro de mayor gravedad, pudiendo cursar con una clínica muy variada. El FPIES crónico se suele manifestar con letargia, palidez cutánea, desnutrición, vómitos intermitentes y/o diarrea crónica, asociados a múltiples alteraciones analíticas (leucocitosis con desviación a la izquierda, eosinofilia, anemia, trombocitosis, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, metahemoglobinemia y acidosis metabólica). La resolución ocurre entre los 3 a 10 días tras la exclusión del alérgeno causante; vuelven a tolerarlo aproximadamente a los 3-5 años de edad. Se presenta el caso clínico de un lactante de 47 días alimentado con fórmula de inicio, que debuta con un cuadro de vómitos y diarreas con deshidratación grave, acidosis metabólica, metahemoglobinemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hiperamoniemia, siendo esta última una característica solo referenciada en un caso hasta la actualidad.

## Hyperammonaemia as onset of food protein-induced enterocolitis syndrome

### Abstract

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is the most severe non-IgE-mediated allergies, and has a broad clinical spectrum. Chronic FPIES usually manifests with lethargy, pallor, undernutrition, intermittent vomiting and/or chronic diarrhoea associated with multiple laboratory abnormalities (leucocytosis with left shift, eosinophilia, anaemia, thrombocytosis, hypoproteinaemia, hypoalbuminaemia, methemoglobinemia and metabolic acidosis). It resolves 3 to 10 days after exclusion of the causative allergen, and most patients develop tolerance to the protein again at approximately 3 to 5 years of age. We present the case of a 47-day-old infant who presented with vomiting and diarrhoea with severe dehydration, metabolic acidosis, methaemoglobinaemia, hypoproteinaemia, hypoalbuminaemia and hyperammonaemia, the latter being a feature that has only been described in one other case before.

### Key words:

- Cow's milk protein allergy
- Dehydration
- Differential diagnosis
  - Enterocolitis
- Hyperammonaemia

## INTRODUCCIÓN

El FPIES crónico o síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, una de las manifestaciones más graves de la alergia alimentaria no

mediada por IgE, es una entidad con una presentación clínica que engloba un amplio espectro de signos y síntomas, pudiendo solaparse con múltiples etiologías. Se caracteriza por inicio de síntomas tras la ingesta mantenida del alimento cau-

Cómo citar este artículo: López López E, Wallis Gómez V, Peña Quintana L. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias que debuta con hiperamoniemia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2022;24:e229-e233.

sante, como letargia, palidez cutánea, desnutrición, vómitos intermitentes y/o diarrea crónica, asociado a diferentes alteraciones analíticas. Suele resolverse entre 3 a 10 días tras la exclusión del alérgeno causante<sup>1-3</sup>.

El mecanismo fisiopatológico de esta entidad no está bien establecido. Sin embargo, se postula que el antígeno alimentario provoca una reacción inflamatoria intestinal que da lugar a un aumento de la permeabilidad y pérdida intraluminal de fluidos<sup>3</sup>.

Presentamos un caso de FPIES crónico que debutó con un cuadro grave de vómitos, diarrea, deshidratación, desnutrición, acidosis metabólica (entre otras alteraciones analíticas), asociado a hiperamoniemia.

## CASO CLÍNICO

Lactante masculino de 47 días de vida que fue valorado en el Servicio de Urgencias de un hospital terciario por presentar en las 24 horas previas empeoramiento de un cuadro consistente en vómitos (7), deposiciones diarreicas (>7) con mucosidad e irritabilidad. La ingesta de lactancia artificial estaba conservada y la fórmula, correctamente preparada (150 mililitros cada 3 horas).

El embarazo cursó con diabetes gestacional. El parto fue a las 40 semanas de edad gestacional, sin incidencias. La antropometría neonatal fue normal.

Los padres eran sanos, consanguíneos (primos segundos). Ingresos: en Neonatología hasta los 15 días de vida por incompatibilidad ABO e hipomagnesemia, hipocalcemia e hiperfosforemia, secundarias a hipoparatiroidismo transitorio; en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) a los 29 días de vida por cuadro de diarreas, vómitos, fiebre e irritabilidad y rechazo parcial de la ingesta, con diagnóstico de gastroenteritis aguda con acidosis metabólica hiperclorémica. Había sido alimentado con lactancia artificial desde el nacimiento. Desde este ingreso en la UEI presentó ininterrumpidamente diarreas, que empeoraron el día previo a su consulta en urgencias.

A su llegada al Servicio de Urgencias presentaba regular estado general, estaba hipoactivo e hipotónico, pálido, con cutis marmorata, relleno capilar menor de 2 segundos y mucosas con escasa saliva. La piel estaba seca con descamación, tenía costra láctea en el cuero cabelludo, la turgencia cutánea estaba disminuida, con nulo panículo adiposo. Se auscultó un soplo sistólico II/VI. Estaba taquipneico. Su abdomen era globuloso. La fontanela medía 2x2 cm y estaba hundida. Triángulo de evaluación pediátrica con disfunción cerebral primaria. Antropometría: peso: 3,6 kg (p1; -2,28 DE); talla: 55 cm (p28; -0,56 DE); relación peso/longitud-talla: 0,07 (<p1; -3 z-score) (OMS); temperatura: 36,7 °C; frecuencia cardiaca: 155 lpm; frecuencia respiratoria: 70 rpm; Sat O<sub>2</sub>: 99%; tensión arterial: 90/47 mm Hg; glucemia: 88 mg/dl; cetonemia: 0,4 mmol/L.

En las exploraciones complementarias destacaban leucocitosis con desviación a la izquierda, eosinofilia, trombocitosis, hiperamoniemia leve, acidosis metabólica y metahemoglobinemia. La glucemia, función renal, lactato, iones y reactantes de fase aguda fueron normales (Tabla 1).

Ante el regular estado del paciente y signos de deshidratación, se administró expansión de volumen con suero salino fisiológico, seguido de sueroterapia con suero glucosado al 10%: necesidades basales más la mitad del déficit en las primeras 24 horas, por la hiperamoniemia, además de antibioterapia empírica con ampicilina y cefotaxima.

Se añadió tratamiento de urgencia frente a hiperamoniemia de etiología desconocida, según protocolo<sup>4,5</sup>, con dieta absoluta, restricción proteica durante 48 horas, aportando las calorías en forma de glucosa a dosis de 10-15 mg/kg/minuto, fármacos que derivan el amonio a productos no tóxicos (L-arginina y carnitina) y cofactores (biotina, riboflavina, hidroxibalamina, piridoxina, tiamina). Durante las primeras 6 horas de tratamiento, tras solo una dosis de L-arginina, se consigue el control de la hiperamoniemia. Los cofactores se mantienen durante 19 días.

Tras 48 horas de dieta absoluta, desaparecieron las diarreas. Se inició aporte proteico de forma gradual, comenzando con mezcla de fórmula exenta

Tabla 1. Valores analíticos más destacados del caso de FPIES (enterocolitis inducida por proteínas alimentarias) presentado					
	Gasometría	Hb (g/dl)	Leucocitos (μL)	PLT (μL)	Amonio (μmol/L)
Urgencias	pH 7,19; pCO <sub>2</sub> 16; HCO <sub>3</sub> 6,1; EB -20,1; GAP 12	11,4	32 900 (C 1%; Eo 7%)	919 000	107,9
Control	pH 7,3; pCO <sub>2</sub> 20; HCO <sub>3</sub> 9,8; EB -14,8; GAP 14,2	9,2	11 500/μL (Eo 6,6%)	750 000	69,3
	pH 7,33; pCO <sub>2</sub> 26; HCO <sub>3</sub> 13,7; EB -12,2; GAP 15; MetHb 1,8%	8,5	255 000		

C: cayados; Eo: eosinófilos; Hb: hemoglobina; Leu: leucocitos; MetHb: metahemoglobinemia; PLT: plaquetas.

de proteínas con fórmula de inicio, tras lo que reaparecen las diarreas, por lo que al 5.º día de ingreso se sustituye por dieta elemental y, dada su buena tolerancia, se completa su ingesta exclusiva al 10.º día de ingreso. Durante el ingreso se objetivó acidosis metabólica con anión GAP normal, que fue corregida al 10.º día de ingreso con aportes orales de bicarbonato (Tabla 1).

Exámenes complementarios normales: estudio metabólico (aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en sangre y orina, acilcarnitinas, biotinidasa), inmunoglobulinas, IgE total, IgE α-lactoalbúmina, IgE β-lactoglobulina, IgE caseína, tripsina inmuno-reactiva, parásitos en heces, coprocultivo y ecografía abdominal.

El paciente presentó mejoría progresiva del cuadro tras iniciar la dieta elemental, remitiendo las diarreas al sexto día, así como la letargia y la palidez cutánea, con ganancia ponderal y normalización de sus múltiples alteraciones analíticas.

Tras 32 días de ingreso (2,5 meses de edad), la ganancia ponderal fue excelente (+1,6 kg), tenía buen estado general, actividad espontánea, sin vómitos ni diarreas, manteniéndose alimentación exclusiva con dieta elemental.

En la actualidad, el paciente, con dos años y medio, ha logrado buena tolerancia tras la introducción de otros alimentos, con ganancia ponderoestatural y desarrollo psicomotor adecuados.

En el domicilio ha desarrollado clínica de FPIES agudo tras transgresiones dietéticas con proteínas de leche de vaca (PLV), por lo que se ha pospuesto la prueba de tolerancia en ámbito hospitalario, manteniéndose con dieta libre de PLV.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de FPIES crónico requiere un alto nivel de sospecha, dada la inespecificidad y heterogeneidad de su presentación. Es importante, además, tener presente que es un cuadro insidioso, el cual aumenta progresivamente tras el contacto con el alérgeno causante. Es preciso realizar el diagnóstico diferencial, entre otros, con trastornos gastrointestinales eosinofílicos, enfermedad celíaca, errores congénitos del metabolismo e inmunodeficiencias primarias<sup>6</sup>.

Mehr *S et al.* han reportado en Australia una incidencia de FPIES de 15,4/100 000/año en niños menores de 24 meses<sup>7</sup>. Díaz *JJ et al.*, en un estudio multicéntrico realizado en España, registraron 120 nuevos diagnósticos de FPIES durante el año 2017<sup>8</sup>.

El FPIES crónico suele ser un cuadro prolongado y larvado, que se desarrolla habitualmente en menores de 4 meses con ingesta mantenida del alimento causante, siendo los más frecuentes las fórmulas artificiales preparadas a partir de leche de vaca o de soja, aunque puede presentarse con otros alimentos, como cereales (arroz, avena, cebada y maíz), carnes y aves, huevos, verduras, frutas, pescado y mariscos<sup>3</sup>.

La clínica y las alteraciones analíticas de nuestro paciente coincidieron con la típica del FPIES crónico (Tabla 2), con regular estado general, letargia y palidez cutánea, desnutrición, vómitos intermitentes y/o diarrea crónica, asociados a leucocitosis con desviación a la izquierda, eosinofilia, anemia, trombocitosis, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, metahemoglobinemia y acidosis metabólica<sup>1,3</sup>. El

**Tabla 2. Criterios diagnósticos y formas de presentación de FPIES agudo y crónico<sup>1-3</sup>**

FPIES agudo	FPIES crónico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios diagnósticos: criterio mayor y al menos 3 menores</li> <li>• Criterio mayor: vómitos 1-4 horas tras ingesta de alimento sospechoso en ausencia de síntomas clásicos de alergia cutánea IgE mediada o síntomas respiratorios</li> <li>• Criterios menores:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <math>\geq 2</math> episodios de vómitos repetitivos tras ingerir el mismo alimento sospechoso</li> <li>2) Un episodio de vómitos repetitivos 1-4 horas después de ingerir un alimento diferente</li> <li>3) Letargia extrema con alguna de las reacciones sospechosas</li> <li>4) Palidez marcada con alguna de las reacciones sospechosas</li> <li>5) Necesidad de acudir a urgencias con alguna de las reacciones sospechosas</li> <li>6) Necesidad de soporte con líquidos intravenosos con alguna de las reacciones sospechosas</li> <li>7) Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente entre 5-10 horas)</li> <li>8) Hipotensión</li> <li>9) Hipotermia</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios diagnósticos: el criterio más importante es la resolución de los síntomas en días tras la eliminación del alimento sospechoso y la recurrencia aguda de los síntomas cuando el alimento es introducido</li> </ul> <p>Formas de presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación leve: vómitos intermitentes y/o diarrea crónica, tras ingesta de pequeña cantidad del alimento; estancamiento ponderoestatural sin deshidratación ni acidosis metabólica</li> <li>• Presentación grave: cuando se ingiere el alimento sospechoso de forma regular se producirán vómitos intermitentes y progresivos, diarrea crónica (puede acompañarse de sangre) y a veces asocia deshidratación y acidosis metabólica</li> </ul>
<p>Alteraciones analíticas<sup>1,3</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En FPIES agudo y crónico: leucocitosis (con desviación izquierda), eosinofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia</li> <li>• En FPIES crónico: las anteriores + anemia, hipoproteinemia e hipoalbuminemia</li> </ul>	

**FPIES:** enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

criterio más importante para el diagnóstico es la resolución de los síntomas en 3 a 10 días tras la eliminación del alimento sospechoso y la recurrencia aguda de los mismos cuando el alimento es introducido nuevamente, como sucedió en el caso referenciado, en el que cesó la diarrea tras la retirada de PLV de la dieta<sup>1-3</sup>.

La hiperamoniemia descrita en nuestro caso es solamente la segunda descrita hasta la actualidad al debut de un FPIES crónico<sup>9</sup>. Se define como niveles de amonio en plasma  $>50 \mu\text{mol/L}$  ( $>90 \mu\text{g/dl}$ ) en pacientes mayores de 30 días de vida. En menores de esta edad se consideran normales niveles de amonio  $<110 \mu\text{mol/L}$  ( $190 \mu\text{g/dl}$ ). Se clasifica en leve, moderada y grave (leve:  $110-180 \mu\text{mol/L}$  en neonatos y  $90-150 \mu\text{mol/L}$  en  $>30$  días de vida; moderada:  $180-350 \mu\text{mol/L}$  en neonatos y  $150-350 \mu\text{mol/L}$  en  $>30$  días de vida; grave:  $>350 \mu\text{mol/L}$ ), siendo en el caso expuesto leve, ya que presentó niveles máximos de  $107,9 \mu\text{mol/L}$ <sup>5</sup>.

Ante un cuadro de hiperamoniemia se pueden plantear, entre otros, diferentes diagnósticos diferenciales<sup>4</sup>: errores congénitos del metabolismo, síndrome de Reye, encefalopatía hipóxico-isquémica, fármacos, insuficiencia renal o hepática, desnutrición, hiperamoniemia transitoria del prematuro o del recién nacido. Tras descartarlos en el lactante del caso descrito, la hiperamoniemia fue atribuida a la desnutrición que presentaba por la diarrea crónica. En este caso, la fisiopatología de esta puede ser explicada por tres mecanismos: disminución del aporte de arginina necesaria para activar la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), fundamental en el ciclo de la urea; aumento de movilización proteica y disminución de conversión de amonio a urea por alteración a nivel hepático<sup>4,5,10</sup>. Para la resolución del FPIES es fundamental eliminar el alérgeno causante. Se debe ofrecer fórmula extensamente hidrolizada en casos leves y dieta elemental en graves, con introducción de las PLV al menos 12-18 meses después del desarrollo de la

clínica y en ámbito hospitalario (ya que, tras la exclusión del alimento, tanto en formas agudas como en crónicas, al reintroducir las PLV puede desarrollarse un FPIES agudo)<sup>1-3</sup>. Tras retirar las PLV de la dieta se evidenció mejoría clínica con resolución de la diarrea, la acidosis metabólica y ganancia ponderal.

La mayor parte de niños (65-80%) presentan FPIES a un único alimento, mayoritariamente a las PLV. Aquellos niños con FPIES por PLV o soja pueden reaccionar a ambos alimentos (<30-40%), siendo más frecuente en los primeros 3-6 meses de vida. Asimismo, pueden presentar reactividad cruzada a otros sólidos como arroz o avena (<16%). Aun así, no se recomienda retrasar la introducción de la alimentación complementaria después de los 6 meses debido al FPIES<sup>3</sup>. La mayoría vuelven a tolerar las PLV aproximadamente a los 3 años de edad, pudiéndose alargar hasta los 5 años<sup>1-3</sup> con otros alérgenos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:172-84.
2. Espín B, Díaz JJ, Blesa LC, Claver A, Hernández A, García JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE. Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:193.e1-11.
3. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27:1-18.
4. Jiménez M, Ibarra I, Fernández C, Ruiz M, Vela M. Hiperamoniemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex.* 2013;34:268-74.
5. Grupo de Consenso reunido en Lisboa 2006 y Madrid 2007. Protocolo hispano luso de diagnóstico y tratamiento de hiperamoniemias en pacientes neonatos y

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de FPIES crónico requiere de una alta sospecha clínica, debido a la heterogeneidad e inespecificidad de sus síntomas, siendo aún más complejo si se añade hiperamoniemia, que obliga a ampliar el abanico de diagnósticos diferenciales. Hasta donde conocemos, es el segundo caso descrito hiperamoniemia como debut de FPIES crónico.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**APLV:** alergia a proteínas de leche de vaca • **DE:** desviación estándar • **FPIES:** enterocolitis inducida por proteínas alimentarias • **IMC:** índice de masa corporal • **lpm:** latidos por minuto • **PC:** perímetro craneal • **PLV:** proteína de leche de vaca • **rpm:** respiraciones por minuto.

de más de 30 días de vida. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2009 [en línea] [consultado el 02/05/2022]. Disponible en [www.seghnp.org/sites/default/files/2017-05/protocolo%20hiperamoniemia-hl-2.pdf](http://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-05/protocolo%20hiperamoniemia-hl-2.pdf)

6. Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, Brindisi G, Dionisi-Vici C, Martelli A. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:246-54.
7. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: a population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1323-30.
8. Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: data from a multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:232-6.
9. González A, Álvarez MA. Hiperamoniemia y acidosis metabólica en un lactante con final inesperado. En II Congreso Digital AEP; 2021 [en línea] [consultado el 26/05/2022]. Disponible en [www.aepeventosdigitales.com/files/911/cyp/561.pdf](http://www.aepeventosdigitales.com/files/911/cyp/561.pdf)
10. Morsy MR, Madina H, Sharaf SA, Soliman AT, Elzalabany MM, Ramadan MA. Hyperammonemia in marasmic children. *J Trop Pediatr.* 1994;40:97-9.