

Sprue tropical

Por los Dres.:

RAÚL FERNÁNDEZ-REGALADO,^o JOSÉ R. MOLINA^{oo}

El *sprue* tropical puede definirse actualmente como una enfermedad crónica que afecta esencialmente al intestino delgado, originando un síndrome de malabsorción y presentándose como consecuencia de éste toda una serie de manifestaciones clínicas cuyos principales exponentes son la diarrea o esteatorrea, la desnutrición y la anemia macrocítica por deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂. Es conveniente aclarar que aunque la diarrea no es un síntoma que ineludiblemente tenga que estar presente en todo síndrome de malabsorción, sin embargo es en esta entidad una de las características clínicas más frecuentes.

Fue el holandés *Von Ketauer* quien primero describió el *sprue* en 1669 y después *Hillary* en 1776 en Barbados, hace también referencia a esta enfermedad.^{6,12} Posteriormente *Sir Patrick Manson* en 1880 en Amoy, China y *Van der Berg* en Java observan independientemente la entidad¹ y a partir de entonces el *sprue* ha sido objeto de intensas investigaciones y de ardientes controversias.

La existencia del *sprue tropical* ha sido proclamada en muchas partes del mundo, pero sin duda parece ser más frecuente

en ciertas regiones, tropicales y subtropicales como la India, China y Puerto Rico.^{7,17,19}

En Africa, por ejemplo, esta enfermedad es considerada como rara, de acuerdo con los pocos estudios que se han hecho de ella.

Además se ha señalado que en términos generales esta entidad es más rara en la raza negra, en todos los lugares; sin embargo en países del Africa Occidental, como el Congo y Nigeria se han descrito algunos casos. Estos países tienen un clima muy parecido a los países del Mar Caribe y del sureste asiático, que es de donde proceden la mayoría de los reportes del *sprue*.

Es muy interesante el reporte de *F. Klipstein*,¹³ quien estudió en la ciudad de Nueva York a 13 pacientes procedentes de Puerto Rico, que manifestaron evidencias de malabsorción. Diez de ellos estaban asintomáticos mientras se encontraban en Puerto Rico y desarrollaron la sintomatología aproximadamente un año después de llegar a Nueva York.

Doce pacientes se presentaron con una anemia megaloblástica y niveles de vitamina B₁₂ en sangre subnormales.

También 9 de 12 pacientes tenían bajos niveles de folato sérico. Hubo evidencias bioquímicas de malabsorción en cada paciente. Por otra parte han sido diversos los investigadores que han descrito epi-

^o Servicio de Nutrición, Hospital Pediátrico "William Soler", Habana 8, Cuba.

^{oo} Dpto. de Morfología ICBP "Victoria de Girón", Fac. Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

demias de *sprue* y aunque muchos han puesto muy en duda la veracidad de estas publicaciones, es conveniente por lo menos citar alguna. Así por ejemplo S. J. Baker en la India,⁷ en 1961 estudió una familia de 27 miembros de los cuales 16 desarrollaron un *sprue* tropical. Eran campesinos que vivían en una zona aislada, distante 3 millas de la villa más cercana. Sus trabajos consistían en el cultivo de arroz, caña de azúcar y vegetales. La primera persona afectada fue un adulto, del sexo masculino y de 60 años de edad, que murió a causa de la enfermedad. El segundo caso ocurrió tres semanas más tarde y los restantes casos a intervalos de 1 ó 5 días posteriormente. Siete de los individuos afectados, fueron estudiados en detalle y tenían esteatorrea, alteraciones radiológicas en el tránsito intestinal y absorción defectuosa de la xilosa.

Cinco tenían niveles de Vitamina B₁₂ por debajo de 100 Unidades g/ml; tres tenían una médula ósea con predominio de elementos megaloblásticos, y un caso tenía absorción deficiente de vitamina B₁₂. Las biopsias intestinales mostraron alteraciones histológicas en tres casos.

En Cuba, una de las primeras publicaciones referentes al *sprue* data de 1924;¹² en ella, Martínez Fortún hace una revisión de los conceptos que en aquella época existían sobre esta patología, exponiendo diversas teorías en cuanto a su etiopatogenia inaceptables, desde luego a la luz del conocimiento actual, la casi totalidad de ellos.

Posteriormente, en 1946, Spiess y Milanés¹³ hicieron un estudio en 9 pacientes con *sprue*, 6 del sexo masculino y 3 del femenino, cuyas edades oscilaban entre 29 y 75 años. Todos los enfermos manifestaron gran astenia y pérdida de peso que fluctuó entre 15 y 40 libras; además cada uno presentaba glositis, esteatorrea y una anemia macrocítica. A algunos de estos pacientes les administraron ácido

fólico por vía bucal en dosis de 10 mg diarios y a otros les dieron una dosis mayor, llegando a la conclusión de que esta vitamina mejoraba el cuadro clínico de todos los pacientes a los que se les administró.

Ya en el año 1960, Milanés publicó una revisión en la que trata sobre los cambios en la epidemiología y cuadro clínico del *sprue* durante tres décadas (1927-1957).¹⁶ El autor señala que la frecuencia disminuyó progresivamente hasta llegar a ser 0,36% de la población hospitalaria, en la última década. También se subraya que la intensidad de las manifestaciones clínicas fue menor con el transcurso de los años.

Los casos que citan en el trabajo referido, a manera de ejemplo, tienen muchas características comunes con los citados por otros autores, en distintos países.

A pesar de lo anterior, podemos afirmar que la literatura en nuestro país es muy limitada con referencia a esta entidad, y que un hecho similar sucede en algunos países que por su clima y nivel de desarrollo son muy similares a otros donde el *sprue* es reportado como una afección frecuente.

Varios autores que se han dedicado a su estudio opinan que la frecuencia del *sprue* ha disminuido durante los últimos 10 ó 15 años pero lo difícil de conocer es si esta disminución se debe a hábitos dietéticos perfeccionados, al uso de antibióticos o quimioterápicos, a la administración frecuente de vitaminas o a algún otro factor desconocido hasta ahora. Parecen ser más susceptibles los individuos que viven en zonas no tropicales y se trasladan temporal o permanentemente a zonas endémicas.^{4,14} Es importante destacar que la inmensa mayoría de los reportes han sido de pacientes adultos desconociéndose por lo tanto, muchas de las manifestaciones clínicas y el pronóstico en la infancia del *sprue* tropical.

Etiología

Un gran número de autores coinciden en el momento presente en que el agente etiológico principal es un agente infeccioso, si bien la identidad definitiva de éste, está por ser determinada aún. El comienzo explosivo del *sprue* en inmigrantes blancos o personal militar en diversas zonas del mundo en las cuales la enfermedad se señala como endémica hace pensar que en realidad se trate de una infección.

En un principio la etiología micótica cobró fuerzas y así por ejemplo *Hohlbrugge* en 1901 daba cuenta de un hongo en las heces fecales de los pacientes con *sprue* y posterior a este *Castellani* y *Ashford* defendieron el papel etiológico de la *Candida albicans*.^{6,17} Sin embargo más recientemente, los estudios micocoprológicos han demostrado que este organismo se encuentra con la misma frecuencia en las heces de personas sanas que en las heces de pacientes con *sprue*, lo que ha hecho, que se le haya restado importancia a esta posibilidad. El papel de las deficiencias nutricionales en el *sprue* tropical no parece ser determinante. En 1962, *Althausen* y *Pérez Santiago* hicieron una comparación entre las dietas de 86 pacientes con *sprue* tropical y 10 pacientes con anemia megaloblástica del embarazo; estas últimas tenían mayores deficiencias en los distintos elementos constituyentes de sus dietas, que los pacientes con *sprue* tropical.³ Así, las dietas de las pacientes con *sprue* demostraron ser sólo moderadamente deficientes en calorías, mientras que las dietas de las embarazadas fueron deficientes en todas las vitaminas estudiadas así como en el calcio. En ese momento *Pérez Santiago* y *cols.* plantean la hipótesis de que la etiología de esta entidad podría ser un defecto metabólico congénito que afectaría las células de la mucosa intestinal y que distintos factores ambientales incluyendo una nutrición deficiente, pudieran precipitar

el desarrollo de la enfermedad con todas las manifestaciones, entonces de un síndrome de malabsorción.

Lo que realmente han demostrado los trabajos de varios investigadores, en los últimos años es que en el intestino delgado de los pacientes con *sprue* hay un aumento del crecimiento bacteriano que es mayor para algunos determinados tipos de bacterias y que resalta ese crecimiento bacteriano en las porciones más altas del intestino delgado donde las concentraciones de esos microorganismos es muy baja normalmente.^{8,10,11,18} Ya como hipótesis se plantea que la alteración cuantitativa y cualitativa de la flora bacteriana que se produce, originaría una alteración funcional de la misma, que sería la causa de interferencias en la absorción de los distintos nutrientes.^{10,11,12,23}

Bajo condiciones óptimas de salud, la peristalsis, y la acidez del jugo gástrico y quizás otros factores antimicrobianos son probablemente los responsables de la menor cantidad de bacterias encontradas en el estómago e intestino delgado, y de que la inmensa mayoría de las bacterias que habitan en el intestino del hombre quedan relegadas al intestino grueso. Si este equilibrio normal es perturbado, la flora bacteriana puede progresar entonces hasta las porciones del intestino delgado y el estómago, interfiriendo el proceso de digestión y absorción de los nutrientes; además los productos metabólicos de los microorganismos pueden dañar la mucosa intestinal y otra acción negativa es la desconjugación de las sales biliares impidiendo por una parte que estas cumplan con su papel en la emulsificación de las grasas y por otra, los ácidos biliares formados son capaces de ocasionar lesión o irritación en la mucosa.

Los distintos autores que en el momento actual se han dedicado a estudiar la fisiopatología de la flora bacteriana están prácticamente de acuerdo en que de una

manera general lo antes expuesto está bien demostrado.

Recientemente *Joseph Vitale* y col² publicaron un trabajo, donde se plantean aspectos muy interesantes del *sprue*.

Ellos consideran que los cambios morfológicos de la mucosa intestinal y quizás también las alteraciones bioquímicas inducidas por una variedad de deficiencias nutricionales, no son diferentes porque las maneras en las cuales responde la mucosa intestinal son limitadas e inespecíficas.

Se plantea en dicha publicación que lo que ocurre por ejemplo en el *sprue*, en la desnutrición proteico-calórica y quizá también en la enfermedad celíaca es un envejecimiento de las células epiteliales, las cuales normalmente deben ser reemplazadas cada 2 ó 3 días. Es en general aceptado que las células de las extremidades de las vellosidades son reemplazadas por células que proceden de las profundidades de las criptas intervallosas, desde donde migran. Si hay una dilación en el período de esta migración (como ocurre en la DPC) o hay un mayor ritmo de multiplicación y muerte de las células de las criptas (como ocurre en el *sprue*), sucede en consecuencia que no hay suficientes células disponibles en las criptas para reemplazar a las células del epitelio veloso y éstas "envejecen". A causa de la senectud del epitelio veloso se produce entonces la infiltración inflamatoria y las alteraciones histológicas como son el acortamiento de las vellosidades y el elongamiento de las criptas.

La malabsorción entonces está en dependencia del envejecimiento de las células epiteliales, del infiltrado inflamatorio y de la mucosa intestinal.

Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico, podemos encontrar en los pacientes que tienen un *sprue* tropical, los elementos de un sín-

drome de malabsorción. Además de desnutrición, se presenta con gran frecuencia como ya hemos dicho, la diarrea que a veces puede ser esteatorrea; pueden haber manifestaciones de déficits vitamínicos también.

En cuanto a las alteraciones detectadas por los medios auxiliares de diagnóstico, la manifestación más frecuente es una anemia macrocítica por deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂.

En el examen de la médula ósea es frecuente hallar megaloblastos, metamielocitos gigantes, macronormoblastos y alteraciones de los precursores de los glóbulos rojos. Los cambios megaloblásticos de la médula ósea se desarrollan después de una prolongada deficiencia doble de ácido fólico y vitamina B₁₂. Las reservas de hierro son más rápidamente afectadas y puede ser ésto lo que explique en parte la glositis y las alteraciones de las uñas.



Fig. 1.—Mucosa intestinal normal en un niño de 8 años. Vellosidades digitiformes cubiertas por epitelio cilíndrico regular con núcleos basales. Coloración H/E. 200 X.

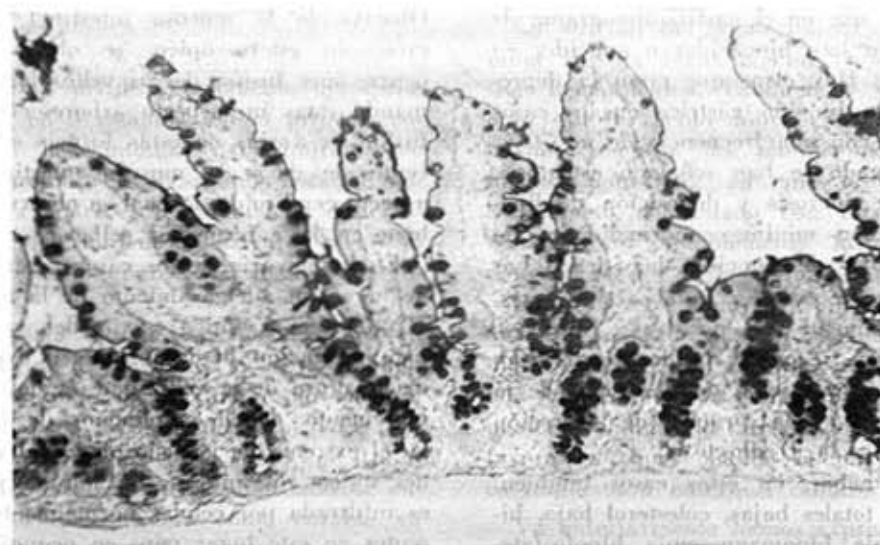


Fig. 2.—Mucosa intestinal normal en el mismo niño. Coloración de P.A.S. para mucopolisacáridos neutros. Reacción en chapa estriada y células calciformes. 100 X.



Fig 3—Mucosa intestinal en un paciente de 10 años afectado de sprue, presentando atrofia parcial severa de las vellosidades, irregularidades del epitelio vellositario e infiltración celular de la lámina propia. Coloración H/E. 100 X.

Se cita que en el gastroquimograma de estos casos hay hipocidez o anacidez en un 50%.⁹ Hay otros que citan la depresión de la función gástrica en los casos de *sprue*, con una frecuencia de un 70%. En el hígado se han señalado esteatosis, moderada siderosis y deposición de lipofusina con mínimas anormalidades de las pruebas de función hepática.⁹ Las pruebas para estudiar la absorción intestinal usualmente son positivas. Entre estos los más frecuentes usados son el *Van de Kamer*, la prueba de absorción de la vitamina A y la prueba de excreción urinaria de la D-xilosa.

Puede haber, en estos casos también, proteínas totales bajas, colesterol bajo, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemía, leucopenia y trombocitopenia.⁴ En la literatura se cita que estos pacientes tienen habitualmente grupo sanguíneo O.³

Recientemente se viene utilizando la dosificación del ácido fólico en sangre como una prueba de valor diagnóstico en esta enfermedad.¹⁰ Si los niveles de ácido fólico están por debajo de 5µg/ml se considera que hay deficiencia de esta vitamina.

Hace muy poco tiempo, se ha señalado que con gran frecuencia el suero de los pacientes con *sprue* tiene un color carmelita atribuido al gran contenido, de metahemalbúmina, que es un catabolito producto de la degradación de la molécula de hemoglobina.²⁷ Desde el punto de vista de la radiología los principales signos que pueden ser vistos en el tránsito intestinal son: engrosamiento de los pliegues mucosos, dilatación de asas y fragmentación de la columna de bario. Estos hallazgos radiológicos por otra parte pueden ser observados en una gran variedad de entidades que originan un síndrome de mala absorción.

Por último vamos a describir las principales alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en *sprue* tropical.^{5,22,25,28}

Observando la mucosa intestinal al microscopio estereoscópico, se observa que ocurre una fusión de las vellosidades, tomando éstas un aspecto arborescente. La fusión de varias de estas formas arborescentes le da a la mucosa intestinal un aspecto cerebroide, lo cual se observa también en la enfermedad celiaca.

En la mayoría de los casos severos tiene lugar un adelgazamiento de la mucosa al microscopio óptico; se pueden ver edema, elongación de las criptas a expensas de la altura de la vellosidad, evidencia de incremento de la exfoliación de células en el extremo de la vellosidad y elevación del índice de mitosis. La lámina propia es infiltrada por células normalmente presentes en este lugar pero en pequeño número, como por ejemplo linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. A medida que la lesión se va haciendo más severa, progresa el aplanamiento de la vellosidad y la elongación de las criptas; las células de las criptas aumentan de tamaño y se señala que la migración de éstas hacia los extremos de las vellosidades está retardada. La actividad mitótica por otra parte, va decreciendo y las células artematófilas se vuelven más numerosas.

Debido a que el tamaño de las células epiteliales y el núcleo y el nucleolo de éstas, son mayores que lo normal, algunos han considerado que estas alteraciones megaloblásticas son en sí debidas a la deficiencia de ácido fólico. Al microscopio electrónico han sido descritas las siguientes alteraciones: microvellosidades cortas e irregularmente espaciadas escasas mitocondrias, núcleos anormales y vacuolización de la sustancia fundamental. Podemos concluir que la lesión del *sprue* tropical es menos severa que la de la enfermedad celiaca y que la atrofia subtotal con pérdida completa del patrón de la vellosidad ocurre en menos de un 5% de los casos.

Pronóstico

Stefanini divide la evolución del *sprue* tropical en 3 estadios: en el primero comienzan los síntomas del Síndrome de malabsorción; en el segundo estadio empiezan a aparecer los signos de deficiencia de determinados nutrientes y en el último estadio aparece la anemia macrocítica.²⁰

Se señala que la enfermedad cura en un 15% de los pacientes en la fase aguda y en un 30% de los que están en fase crónica, pero la duración raras veces sucede antes de los 6-12 meses de tratamiento. Con tratamiento adecuado la enfermedad se considera como curable ya que así ha ocurrido en la generalidad de los casos que han sido bien tratados.^{7,13}

Sin tratamiento, el paciente puede morir por desnutrición o una enfermedad intercurrente.

Tratamiento

El tratamiento se basa en dos aspectos fundamentales: 1) El uso de antibióticos de amplio espectro; 2) la administración de vitamina B₁₂ y ácido fólico.^{12,13,14,21}

Es obvio, además el tratamiento de la desnutrición y de las distintas deficiencias nutricionales individuales.

El modo exacto de como actúan los antibióticos de amplio espectro se desconoce. Parece ser que ellos producen modificaciones de la flora bacteriana lo que a su vez favorece la absorción de ácido fólico y otros nutrientes.

Los antibióticos más usados hasta ahora son las sulfas no absorbibles y la tetraciclina (oxitetraciclina). Casi siempre es necesario hacer el tratamiento durante 6 meses o más; ya que cuando éste se discontinúa pueden sobrevenir exacerbaciones.

La adición del ácido fólico y la vitamina B₁₂ da lugar a una rápida remisión hematológica. También se ha postulado que el ácido fólico, puede por sí mismo, mejorar las alteraciones de la mucosa intestinal, ya que después del tratamiento continuado con esta vitamina mejoran notablemente los cambios megaloblásticos de las células intestinales.

Hay algunos autores, como Bayless,⁷ que han sometido a estos pacientes a una dieta celiaca, y aunque se ha podido notar una cierta mejoría en los síntomas, de manera alguna los resultados son tan favorables como cuando la misma dieta es impuesta a enfermos celíacos.

Ya anteriormente hemos expresado que en el tratamiento es necesario que sean utilizados antibióticos de amplio espectro como la tetraciclina y las sulfas.

Ahora a continuación citamos un estudio realizado por E. Horta y Norman Maldonado en Puerto Rico y que fue publicado en el año 1971.¹² Estos autores hicieron una comparación, utilizando varios parámetros, entre los casos de *sprue* tratados con oxitetraciclina. Los resultados del estudio demostraron que ambos antibióticos eran efectivos en el tratamiento del *sprue* tropical.

En total fueron 8 los casos tratados con sulfas de escasa absorción intestinal; 6 los casos tratados con sulfas de escasa absorción intestinal y 6 los tratados con oxitetraciclina. Aunque la lesión de la mucosa no llegó a estar completamente curada, rápidamente se observó la mejoría de las lesiones histológicas.

La mejoría de éstas pudiera explicarse por otra parte, la mejoría funcional de la mucosa intestinal y de esta última dependería la reversibilidad de la anemia megaloblástica, la elevación de los niveles séricos de vitamina B₁₂ y los cambios favorables de las pruebas de absorción.

Los autores señalan como un requisito para obtener una buena respuesta con

el tratamiento antibiótico, la administración de ácido fólico.

Parece ser que la terapéutica debe ser mantenida por no menos de 6 meses y el límite preciso del total de tiempo que deben estar los pacientes bajo tratamiento no ha sido establecido aún.

Los agentes antibacterianos en el sprue tropical parecen aminorar la reacción inflamatoria que es producida por los microorganismos e inducir el cambio de una flora anormal a una normal, lo que ocasionaría en última instancia un efecto positivo en la fisiología de la mucosa intestinal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Althausen, T. L. and E. Pérez Santiago.* Role nutritional deficiencies in tropical sprue. *Am J Clin Nutr* 10: 3, 1962.
- 2.—*Baker, S. J. and V. I. Mathan.* A sprue house. *Am J Dig Dis* 9: 771, 1964.
- 3.—*Bayless, T.* Tropical sprue. A comparison with celiac disease. *Am J Dig Dis* 9: 779, 1964.
- 4.—*Boekus, H. L.* Gastroenterología. II Vol 2, pp. 549. Ed. Salvat, Barcelona. 1966.
- 5.—*Butterworth, C. E.* Jejunal biopsies in sprue. *Ann Int Med* 48: 8, 1958.
- 6.—*Butterworth, C. E. and E. Pérez Santiago.* Definition and diagnosis of sprue. *Am J Dig* 2: 225, 1957.
- 7.—*Chuttani, H. K. and D. Kasthuri.* Course and prognosis of tropical sprue. *J Trop Med Hyg* 71: 96, 1968.
- 8.—*Donaldson, R.* Significance of small bowel bacteria. *Am J Clin Nutr* 21: 1088, 1968.
- 9.—*Floch, M. H. and R. W. Thomassen.* The structural and functional status of the liver in tropical sprue. *Am J Dig Dis* 8: 344, 1963.
- 10.—*Gorbach, S. L. and S. Tabaqchali.* Bacteria, bile and the small bowel. *Gut* 10: 963, 1969.
- 11.—*Helmut, H.* Human normal and abnormal gastro-intestinal flora. *Am J Clin Nutr* 23: 1433, 1970.
- 12.—*Horta, E.* Response of tropical sprue to poorly absorbed sulfonamides and oxytetracycline. *Am J Clin Nutr* 24: 1327, 1971.
- 13.—*Klipstein, F.* Antibiotic therapy in tropical sprue. *Ann Int Med* 61: 721, 1964.
- 14.—*Klipstein, F.* Tropical sprue in New York city. *Am J Dig Dis* 9: 778, 1964.
- 15.—*Martínez Fortun.* Sprue. *Rev Med Cir (Havana)* 291: 7, 1924.
- 16.—*Milanés, F.* Cambios en la epidemiología y comportamiento clínico del sprue ocurridos en Cuba durante las tres décadas 1927-1957. *Arch Hosp Univ* 12: 3, 1960.
- 17.—*Misra, R. C. and N. Krishnam.* Tropical sprue in Northern India. *Scand J Gastroenterol* 2: 192, 1967.
- 18.—*Nilson, D. P. and L. J. Mata.* Bacterial flora associated with the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 58: 56, 1970.
- 19.—*Santini, R.* Laboratory criteria for the diagnosis of tropical sprue in Puerto Rico. *Dig Dis* 16: 3, 1971.
- 20.—*Sheehy, T. and B. Bagos.* Prognosis of tropical sprue. *Ann Int Med* 57: 892, 1962.
- 21.—*Spies, T. F. Milanés.* Trop sprue folic acid. *J Lab Clin Med* 31: 227, 1946.
- 22.—*Swanson, V. and R. Thomassen.* Pathology of the jejunal mucosa in tropical sprue. *Am J Dig Dis* 9: 772, 1964.
- 23.—*Tabaqchali, S.* The pathophysiological of small intestinal bacterial flora. *Scand J Gastroenterol* 5: 139, 1970.
- 24.—*Thije, O. J. and W. Veeger.* Sprue associated with folic acid deficiency. *Am J Dig Dis* 9: 774, 1964.
- 25.—*Thrlbeck, W. M.* Histopathologic changes in sprue and their significance. *Am J Clin Pathol* 34: 108, 1960.
- 26.—*Vitale, J. and H. Veliz.* Metabolism and aging of the willus epithelial cell in tropical sprue. *Am J Clin Nutr* 25: 844, 1972.
- 27.—*Weiner, S. U., L. H. Bernstein.* Rown serum in tropical sprue. *Am J Dig Dis* 16: 178, 1971.
- 28.—*Whehy, M. S. and V. Swanson.* Comparison of ileal and jejunal biopsies in tropical sprue. *Am J Clin Nutr* 24: 117, 1971.