

Colitis microscópica

Dr. Javier Lizardi-Cervera,* Dr. Segundo Morán-Villota,***** Dr. Eduardo Hinojo-Rivas,* Dr. Ricardo Reynoso-Mendoza,* Dr. José Manuel Correa-Rovelo,* Dr. Raúl Pichardo-Bahena,** Dr. Misael Uribe-Esquivel*.*.*.*.*

*Clínica de Gastroenterología, **Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur. ***Laboratorio de Gastroenterología, IMSS, ****Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud. Puente de Piedra No. 150. Col. Torriello Guerra. CP 14050, Tlalpan, México, DF.

Correspondencia: Dr. Lizardi Cervera. Subdirección Académica. Fundación Clínica Médica Sur. Torre de Hospital 3er. piso. Puente de Piedra No. 150. Col. Torriello Guerra. CP 14050, Tlalpan, México, DF. Teléfonos: 5606-6222, Ext. 3206 y 4119. E-mail: jlizardie@hotmail.com

Recibido para publicación: 5 de marzo de 2001.

Aceptado para publicación: 11 de enero de 2001.

RESUMEN Antecedentes: la colitis microscópica es una causa de diarrea crónica de diagnóstico difícil debido a que éste se fundamenta en los hallazgos histopatológicos. **Objetivo:** describir las características clínicas, bioquímicas, colonoscópicas e histológicas, así como la respuesta al tratamiento de cuatro casos de colitis microscópica. **Método:** se relatan cuatro casos de mujeres con diarrea crónica secretora. Se describen características clínicas, hallazgos bioquímicos, colonoscópicos y resultados de patología. Por último, se menciona su respuesta al tratamiento. **Resultados:** se describen dos casos de colitis linfocítica y dos casos de colitis colagenosa. La duración de la diarrea fue en promedio de cinco meses, con un promedio de 10 evacuaciones por día. Las pruebas bioquímicas y la colonoscopia fueron normales en los cuatro pacientes. El diagnóstico se llevó a cabo a través de examen microscópico de la mucosa de diferentes segmentos colónicos. La respuesta al tratamiento fue muy buena, teniendo remisión de los episodios diarreicos. **Conclusiones:** el diagnóstico de colitis microscópica es esencialmente histológico. La respuesta al tratamiento es generalmente satisfactoria.

Palabras clave: diarrea crónica, colitis, colitis microscópica, colitis linfocítica, colitis colagenosa.

SUMMARY Background: Microscopic colitis is responsible for a proportion of difficult diagnosis cases with chronic diarrhea. Diagnosis is clinically suspected when chemical and macroscopic examination result negative and is made only by histopathologic findings. **Objective:** To describe clinical, biochemical, colonoscopic, and histologic features and the treatment response of four cases with microscopic colitis. **Methods:** We inform on the findings in four female patients presenting with chronic watery diarrhea with normal biochemical and colonoscopic tests. **Results:** In these cases, diagnoses made were lymphocytic colitis two and collagenous colitis two. The long term duration of watery diarrhea was 5 months. The average number of depositions were 10 in 24 h. Diagnosis was made after microscopic examination of the colonic mucosa in the absence of endoscopic abnormalities and normal chemistries. All patients had a satisfactory response to treatment. **Conclusions:** The diagnosis of microscopic colitis is made by histopathology findings. The therapeutic response is generally satisfactory.

Key words: Chronic diarrhea, colitis, microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis.

INTRODUCCIÓN

Las colitis microscópicas como la colitis linfocítica y colagenosa constituyen un subgrupo especial de diarreas crónicas secretoras puras en las que se aprecia en la mucosa intestinal una infiltración de linfocitos en el epitelio y la lámina propia. En la colitis colagenosa, además, hay engrosamiento de la membrana. El diag-

nóstico se establece después de excluir las causas más comunes de diarrea y de síndrome de absorción intestinal deficiente. En 80% de los casos la apariencia endoscópica de la mucosa puede ser normal, ocasionalmente puede haber eritema y edema leve, de cualquier forma no es posible llegar al diagnóstico si no se cuenta con la toma de biopsia del colon y de su estudio histopatológico.

OBJETIVO

Describir los hallazgos clínicos e histopatológicos de cuatro pacientes con diarrea crónica en los cuales el resultado de la biopsia colónica mostró colitis microscópica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los cuatro pacientes fueron referidos a la Clínica de Gastroenterología de la Fundación Médica Sur para estudio de diarrea crónica. Se definió diarrea crónica como el incremento en la frecuencia de la evacuación en número de tres o más evacuaciones en 24 horas y con un promedio de duración de más de cuatro semanas. A todos los pacientes se les investigó variables demográficas, bioquímicas que incluyeron biometría hemática, glucosa, urea, creatinina y estudios de materia fecal, coprocultivo y coproparasitoscópicos, estudios de malabsorción intestinal que incluyeron medición de beta carotenos y pruebas bioquímicas (amilasa y lipasa), así como estudios de imagen del tipo de tránsito intestinal en los pacientes que fue requerido y en todos se realizó colonoscopia con toma de biopsia de los diversos segmentos colónicos (ciego, colon ascendente, transversal, descendente y rectosigmoides). Los coproparasitoscópicos se determinaron mediante lavado de la muestra con formalina al 6% y centrifugación, suspensión en formalina-etil acetato (9 mL de formalina al 10% con 10 mL de etil acetato) para la concentración de los quistes. Se examinó una gota del sedimento con solución de yodo al 1 o 2%, y se examinaron tres muestras distintas para excluir el diagnóstico de amibiasis u otras parasitosis. Las biopsias de colon se fijaron en formol al 10% amortiguado, se embebieron en parafina, se realizaron cortes a 3 μ m, se tiñeron inicialmente con hematoxilina y eosina (H&E). Posteriormente se realizaron tinciones de PAS, Masson, rojo congo y cristal violeta. Con las tinciones de histoquímica no se identificó engrosamiento de la membrana basal ni depósito de amiloide. Con la tinción de PAS la migración de linfocitos hacia el epitelio de superficie fue más aparente.

Se definió colitis microscópica cuando las biopsias reunían los siguientes criterios histológicos:

1. Infiltrado inflamatorio crónico en lámina propia compuesto principalmente por linfocitos, mononucleares, células plasmáticas y eosinófilos.

2. Lesión del epitelio superficial con aplanamiento de células, pérdida de la polaridad nuclear y vacuolización citoplásmica.

3. Aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (normal menos de siete por 100 células epiteliales).

4. La presencia de bandas de colágena subepiteliales mayores de 10 mm diferencia entre colitis colagénosa y linfocítica.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Todos los pacientes fueron mujeres con un promedio de edad de 40 años (35-44 años), una paciente era originaria de Holanda y tenía antecedentes de resección de fibroma mamario derecho, el resto de las pacientes eran mexicanas mestizas y no tenían antecedentes personales de importancia. Las cuatro pacientes se presentaron con diarrea crónica con un tiempo de evolución promedio de cinco meses (tres-seis meses) caracterizadas por evacuaciones diarreicas, líquidas de moderada a abundante cantidad, en número promedio de 10 evacuaciones al día (ocho a 15 evacuaciones/d), con distensión abdominal moderada, meteorismo, sin esteatorrea, lenteria, moco, sangre, pujo o tenesmo rectal, dos pacientes presentaron dolor abdominal tipo cólico y una paciente presentó fiebre (> 37.5 °C). Todas las pacientes tuvieron pérdida de peso promedio de ocho kg (2-10 kg) desde el inicio de su padecimiento. La exploración física fue normal en todos los casos y no se observaron datos de desnutrición. Dos pacientes habían sido tratadas con manejo sintomático con base en subsalicilato de bismuto, loperamida, lactobacilos y fármacos antiamibianos sin lograr control de la sintomatología. Las otras dos pacientes no habían recibido tratamiento médico específico (*Cuadro 1*).

HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

En su biometría hemática se observó un promedio de los niveles de hemoglobina de 15 g/dL (12.6-17.5 g/dL), leucocitos de 7,175 mm³ (4,300-10,000 mm³), las plaquetas de 259,000 mm³ (204,000-291,000 mm³), lipasa de 53 mg/dL (45-58), glucosa 93.7 mg/dL (86-107 mg/dL), la creatinina, las pruebas de funcionamiento hepático, los carotenos séricos así como los exámenes coproparasitoscópicos y amiba en fresco fueron normales (*Cuadro 2*).

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS

A todos los pacientes se les realizó colonoscopia demostrando en todos los segmentos colónicos una mucosa de aspecto normal, a cada uno de ellos se les tomaron biopsias (*Figuras 1 y 2*).

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON COLITIS MICROSCÓPICAS

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	35	42	44	42
Género	F	F	F	F
Evolución (meses)	3	6	6	5
Evacuaciones (No/día)	8	10	15	17
Consistencia	Acuosa	Acuosa	Acuosa	Acuosa
Cantidad (subjetivo)	Abundante	Abundante	Abundante	Moderada
Esteatorrea	No	No	No	No
Hemorragia	No	No	No	No
Moco	No	No	No	No
Distensión abdominal	Sí	No	Sí	Sí
Dolor abdominal	Sí	Sí	Sí	Sí
Pérdida de peso total (kg)	10	2	6	6
Presencia de fiebre	No	No	Sí	No

CUADRO 2
HALLAZGOS BIOQUÍMICOS, COLONOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON COLITIS MICROSCÓPICAS

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hemoglobina (g/dL)	14.5	17.5	12.6	15.4
Plaquetas (mm ³)	204,000	291,000	250,000	291,000
Leucocitos (mm ³)	4,300	8,600	10,000	5,800
Glucosa (mg/dL)	96	107	86	86
Coproparasitoscópico	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Amiba en fresco	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Colonoscopia	Normal	Normal	Normal	Normal
Biopsia	Colitis linfocítica	Colitis colagenosa	Colitis linfocítica	Colitis colagenosa

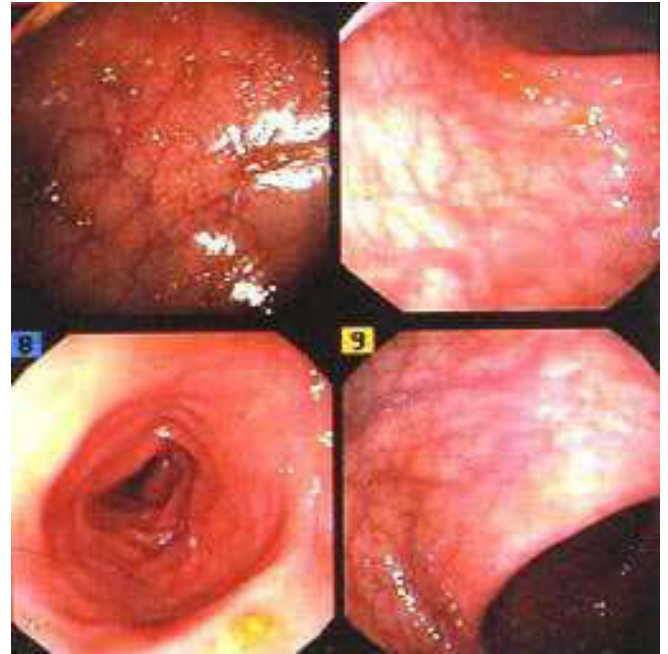
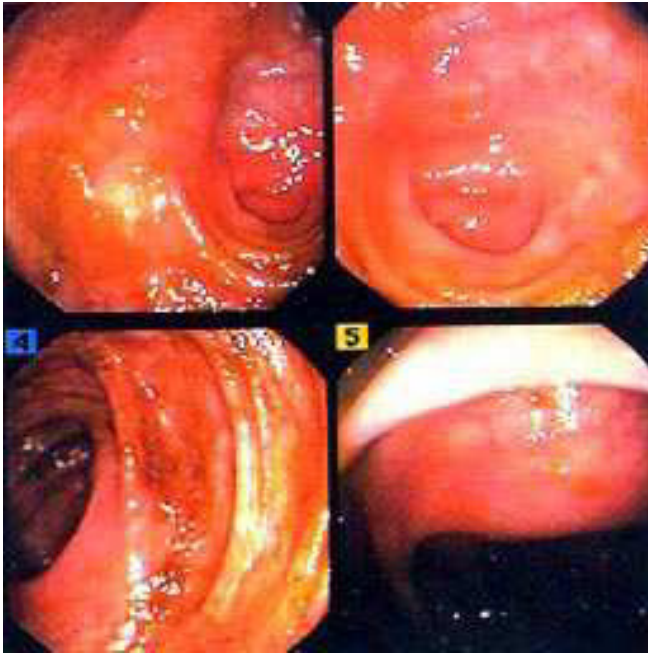
Histológicamente las biopsias de dos de cuatro pacientes mostraron aspecto morfológico similar. Las biopsias se caracterizaron por un notable aumento en el número de linfocitos migrando hacia el epitelio de superficie, más de 15 linfocitos por cada 100 células epiteliales, con ausencia de engrosamiento de la membrana basal. La presencia de linfocitos estuvo basada en la presencia de células mononucleares de núcleos hiper cromáticos rodeados de halo claro. En la lámina propia se encontró infiltrado linfoplasmocitario distribuido en forma difusa, así como infiltrado por algunos polimorfonucleares y eosinófilos. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de colitis linfocítica. En dos de las biopsias además se encontró engrosamiento irregular de la membrana basal, con lo que se realizó el diagnóstico de colitis colagenosa (*Figuras 3 y 4*).

RESPUESTA A TRATAMIENTO

De acuerdo con la actividad clínica (diarrea), dos pacientes recibieron tratamiento médico con base en sulfasalazina 500 mg/d, y los otros dos pacientes recibieron manejo a base de subsalicilato de bismuto, logrando la remisión de los episodios diarreicos. El promedio de seguimiento de estos pacientes ha sido de dos años y ninguno de ellos ha presentado recaída de su sintomatología hasta la actualidad. Cabe señalar que ningún paciente requirió tratamiento con esteroides.

DISCUSIÓN

El presente trabajo informa cuatro casos de pacientes con diarrea crónica en ausencia de alteraciones bioquí-



Figuras 1 y 2. Estudio colonoscópico que muestra mucosa de aspecto normal.

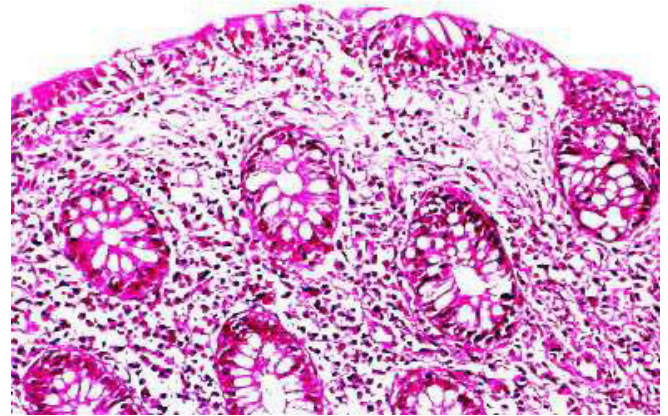
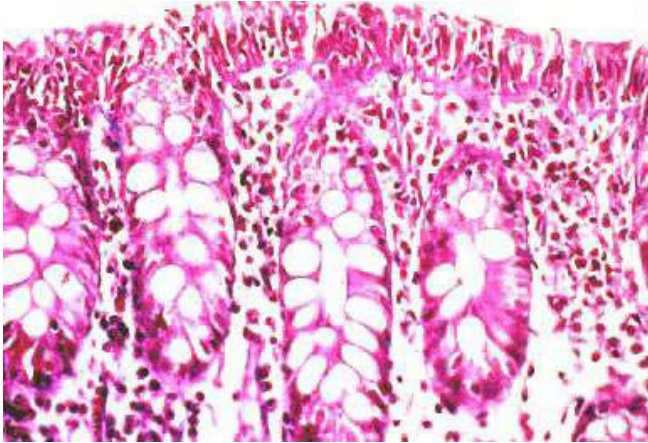


Figura 3. Se muestra corte histológico de colon con aumento en el número de linfocitos hacia el epitelio de superficie sin engrosamiento de la membrana basal.

Figura 4. Se muestra corte histológico de colon con engrosamiento irregular de la membrana basal característico de colitis colagenosa.

micas y endoscópicas evidentes y cuyo diagnóstico se llevó a cabo a través de biopsia colónica, la cual reportó la presencia de colitis microscópica.

La colitis microscópica, en sus dos variedades linfocítica y colagenosa, es una enfermedad rara; su frecuencia es desconocida en nuestro país, algunos trabajos han informado una incidencia anual de 1.1 y 3.1 por 100,000 habitantes para colitis colagenosa y linfocítica, respectivamente.¹ Es una enfermedad predominante en mujeres con una relación mujer:hombre de 4.75:1 y 2.7:1 para colitis linfocítica y colagenosa, res-

pectivamente, en algunas otras series se reportan incidencias más altas de 9:1 para colitis colagenosa² y la edad de presentación es entre los 40 a los 68 años de edad.³ Al igual que en las series informadas en este trabajo, la colitis microscópica predominó en mujeres y la edad de presentación se ubicó entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

En relación con la patología de la colitis microscópica se han encontrado diversos factores potencialmente relacionados con el desarrollo de colitis microscópica como son el consumo de tabaco, la presencia de algunas

enfermedades de origen inmunológico como el lupus eritematoso discoide y artritis reumatoide seronegativa en 82%, presencia de autoanticuerpos en 50% y el consumo de ciertos medicamentos como ticlopidina y antiinflamatorios no esteroideos, entre otros,^{4,6} en esta serie ningún paciente presentó datos clínicos de enfermedades inmunológicas y tampoco consumían medicamentos que pudieran estar asociados con el desarrollo de colitis microscópica.

Se ha demostrado que la colitis microscópica tiene un curso crónico intermitente en 85% de los casos, 42% tienen un inicio repentino, con un tiempo de evolución que puede variar de dos meses para colitis linfocítica y cuatro meses para colitis colagenosa,⁶ en nuestra serie el tiempo promedio de evolución fue de cinco meses, siendo para colitis linfocítica de tres a seis meses y para colitis colagenosa de cinco a seis meses, lo que sugiere un mayor tiempo de evolución para colitis colagenosa.⁷ Así también se ha informado que 27% presentan diarrea nocturna acompañada de dolor abdominal en 41% y pérdida de peso en 42%.⁸ En este trabajo la mitad de los pacientes presentó dolor abdominal y en todos los casos hubo una pérdida de peso que varió entre los dos y los 10 kg de peso desde el inicio de su padecimiento. La diarrea generalmente es acuosa, abundante, llegando a presentarse de tres a 20 evacuaciones al día, siendo en la mayoría de las ocasiones de curso intermitente. Al igual que en otras series reportadas en estos pacientes el número promedio de evacuaciones al día fue de 10 (7-15 evacuaciones/d). Así también en ningún paciente se encontraron datos clínicos de malabsorción intestinal y sus pruebas de laboratorio se hallaron dentro de la normalidad.

Es importante señalar que en pacientes con diarrea crónica debe ser necesario excluir otras causas de diarrea secretora como el abuso de laxantes, hipertiroidismo, desórdenes de mala absorción como la enfermedad de Whipple y enfermedad celiaca, tumores productores de hormonas, enterocolitis infecciosa, colitis isquémica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica, síndrome de colon irritable y diverticulosis;⁹ por lo que la colonoscopia debe llevarse a cabo y la toma de biopsia debe ser necesaria para descartar las patologías anteriormente señaladas e investigar la presencia de colitis microscópica, sobre todo en aquellos casos en los que el resultado de la colonoscopia reporte las características de la mucosa y su patrón vascular dentro de la normalidad.

Como ha sido señalado previamente, los hallazgos histológicos de la colitis linfocítica es el aumento de linfocitos hacia el epitelio de superficie, donde los criterios mínimos son la migración de 15 linfocitos por cada

100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la membrana basal, < 12 μm .^{10,11} Puede acompañarse de infiltrado intraepitelial superficial por eosinófilos. En la lámina propia puede identificarse infiltrado linfoplasmocitario, eosinófilos y mastocitos. Sin alteración en las criptas. En los casos de colitis colagenosa además se agrega engrosamiento de la membrana basal 7 a 100 μm .¹² Su engrosamiento puede variar en diversas partes del colon, generalmente más pronunciado del lado derecho y más delgado del izquierdo. Por lo anterior es importante que las biopsias sean obtenidas de los diferentes segmentos del colon, específicamente del colon transverso y debidamente separadas y etiquetadas.

Es importante señalar que la banda subepitelial está formada por colágena tipo III, así como fibronectina. En la presente serie de pacientes en dos de ellos se identificaron los hallazgos histológicos característicos de colitis linfocítica y en otros dos se demostró engrosamiento de la membrana basal sugerente de colitis colagenosa.

La fisiopatología de la diarrea en la colitis microscópica no está bien aclarada, pero se ha sugerido que se debe a incapacidad para la absorción colónica secundaria al denso infiltrado inflamatorio en la lámina propia y la mayoría de los autores opina que no se debe a la banda submucosa de colágena como se podría suponer, lo cual explicaría también el mecanismo por el cual ocurre la diarrea en el paciente con colitis linfocítica.

Generalmente este proceso puede ser disparado por un agente extraluminal no específico (antígeno) o estar asociado a enfermedades autoinmunes, por lo que se ha sugerido que el origen inmunológico juega un papel importante en el desarrollo de este tipo de colitis y sobre todo por la presencia del denso infiltrado de linfocitos en el intestino.¹³ Se ha sugerido que la influencia hormonal en las mujeres posmenopáusicas pudieran tener un papel importante, pero aún no está bien establecido.

El tratamiento en estos casos es generalmente sintomático. Se pueden indicar antidiarreicos y/o antiinflamatorios. El tratamiento con salicilatos (salazopirina y mesalazina) es efectivo en 50-100% de los pacientes¹⁴ basado en algunos estudios retrospectivos. En algunas ocasiones al suspender el tratamiento puede ocurrir recurrencia de la diarrea. En esta serie, dos pacientes que recibieron sulfasalazina respondieron de manera adecuada y se han mantenido asintomáticos en un seguimiento de dos años. Dos pacientes recibieron tratamiento con subsalicilato de bismuto con remisión de la sintomatología en su totalidad durante el mismo periodo de seguimiento. El tratamiento con subsalicilato de bismuto ha demostrado respuestas adecuadas inclusive con regre-

sión histológica. Se han reportado remisiones hasta de por lo menos 28 semanas.¹⁵

Algunos pacientes con colitis colagenosa pueden desarrollar alergia a medicamentos, por lo que el tratamiento a veces no es bien tolerado. Es importante señalar que en la actualidad no existen ensayos clínicos controlados del tratamiento médico, además una tercera parte remite de manera espontánea, por lo que el análisis en estos casos resulta muy difícil. En los pacientes en los cuales tienen un cuadro diarreico grave, un curso corto de esteroides es aconsejable y generalmente resulta exitoso. La prednisona a dosis de 1 mg/kg al día es efectiva en la colitis colagenosa con respuestas hasta de 80%, desgraciadamente las dosis para mantener remisiones son inaceptablemente altas de 20 mg/día en promedio. Actualmente, la budesonida a dosis de 9 mg/día puede ser eficaz y el mantenimiento con 3 a 6 mg/día; sin embargo, estos datos aún son preliminares, pero la ventaja de este fármaco es su acción tópica y con pocos efectos colaterales.¹⁶

En conclusión, la colitis microscópica, en sus dos variedades linfocítica y colagenosa, debe ser sospechada en mujeres de edad media, con diarrea crónica en las cuales los estudios bioquímicos y de imagen no logran identificar una causa específica. La realización de colonoscopia es indispensable y la toma de biopsia de todos los segmentos colónicos, principalmente del colon transversal, debe llevarse a cabo sobre todo en los casos que se reporta normalidad de la mucosa colónica.

REFERENCIAS

1. Fernández BF, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viverm JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: A 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 418-23.
2. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Jarnerot G. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995; 37(3): 394-7.
3. Velasco M, Poniachik J, Brahm J, Latorre R, Smok G. Microscopic colitis and collagenous colitis. An entity not yet reported in Chile. *Rev Med Chil* 1992; 120(8): 880-5.
4. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayliss TM, Levine EJ, Bias WB, Ladenson PW et al. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34(11): 1730-8.
5. Castanet J, Lacaour JP, Ortonne JP. Arthritis, Collagenous Colitis and Discoid Lupus. *Ann Int Med* 1994;120(1): 89-90
6. Baert F, Wouters K, D'Haens G, Hoang P, Naegels S, D'Heygere F et al. Lymphocytic colitis: A distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic colitis and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45(3): 375-89.
7. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, Schroeder KW, Tremaine WJ. Collagenous colitis: A clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 665-71.
8. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: A retrospective study. *Gut* 1996; 39(6): 846-51.
9. Stampfl DA, Friedman LS. Collagenous colitis: Pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci* 1991; 36(6): 705-11
10. Wang N, Dumont JA, Achkar E, Easley K, Petras R, Goldblum J. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(9): 1068-74.
11. Goldstein N, Gyorfí T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis. Patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol* 1999; 23(9): 1075-81.
12. Eittinghausen S. Collagenous colitis, eosinophilic colitis and neutropenic colitis. *Surg Clin of North Am* 1993; 73(5): 993-1016.
13. Bayless TM, Giardiello FM, Lazenby A, Yardley JH, Harvey M, Lyn P. Collagenous colitis (editorial). *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 740-1.
14. Weldon M. A useful collagenous colitis registry. *Lancet* 1997; 349(9063): 1410-11.
15. Fine K, Lee E. Efficacy of open label bismuth subsalicylate for treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114(1): 29-36.
16. Tromm A, Griga T, Mollman H, May B, Müller K, Fisseler Eckhoff A. Budesonide for the treatment of collagenous colitis: First results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 1871-5.