

# SÍNDROME DE COLITIS MICROSCÓPICA: COLITIS LINFOCÍTICA Y COLITIS COLAGENOSA

Patricia Vidal Cancino\*.

## RESUMEN

La Colitis microscópica, ahora Síndrome, abarca dos entidades relativamente nuevas para nosotros, la colitis linfocítica y la colitis colagenosa, y se describen desde hace casi 25 años en Norteamérica y Europa. Estas patologías, se cree son variaciones del espectro clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal y son causa importante de morbilidad en pacientes ancianos.

## SUMMARY.

The «Colitides», includes two relatively new entities for us, lymphocytic and collagenous colitis, described almost 25 years ago in North America and Europe. These entities, considered variations of the wide pathologic and clinical spectrum of inflammatory bowel disease are important cause of morbidity among old population.

## DEFINICIÓN

La definición de colitis microscópica ha sufrido cambios a medida que se conocía más acerca de ella. Este nombre fue inicialmente usado para describir pacientes con diarrea crónica quienes tenían hallazgos normales en la colonoscopia pero mostraban histológicamente inflamación de la mucosa. Una lesión idéntica fue llamada «colitis inespecífica no ulcerativa» en un reporte publicado en 1976. Lindström también en 1976 acuñó el término «colitis colagenosa» para describir los hallazgos histológicos en una mujer con diarrea crónica acuosa, con una mucosa rectal normal en el examen proctoscópico pero con una capa de colágeno subepitelial engrosada e infiltración plasmática de la lámina propia.

El término «colitis linfocítica» fue introducido por Yardley quien describe la lesión originalmente llamada colitis microscópica.

Definición actual: Desorden caracterizado por diarrea acuosa con apariencia normal ó cercana a la normal de la mucosa colónica y cambios microscópicos específicos de inflamación linfo-plasmocitaria en la mucosa, con o sin engrosamiento de la capa del colágeno.

Colitis linfocítica y colitis colagenosa son subtipos de colitis microscópica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Ambas variedades de colitis microscópica parecen ser causas comunes de diarrea crónica en adultos. La colitis colagenosa ha sido reportada más frecuentemente que la colitis linfocítica.

Un estudio en Suiza reporta una incidencia de colitis colagenosa de 1.8 por 100,000 y una prevalencia de 15.7 por 100,000.

En EE.UU. es un diagnóstico común en los centros referenciales para diarrea crónica. En el centro médico de la Universidad de Baylor en Dallas, colitis linfocítica y colitis colagenosa se reportan en 15% de 193 casos de diarrea crónica de origen desconocido en un período de 5 años. En un estudio reciente en este mismo centro, en una gran cohorte de 809 pacientes evaluados por diarrea crónica, 10% de pacientes tuvieron una de estas formas de colitis microscópica.

## CAUSAS Y PATOGÉNESIS

Las causas de la colitis linfocítica y colagenosa son desconocidas. Estudios recientes han llevado a especulaciones sobre mecanismos: alérgicos, infecciosos e inmunes.

### Mecanismos Alérgicos

La dieta no ha sido ligada a colitis linfocítica o colitis colagenosa en humanos. Aproximadamente 5% de pacientes con sprue celiaco y 67% de pacientes con sprue refractario tienen la lesión de colitis microscópica en el colon, emergiendo la posibilidad de que la activación del sistema inmune del intestino este asociado a algún antígeno dietario.

En pacientes con sprue celiaco tratados con dieta libre de gluten se diagnostica regularmente colitis microscópica, esto sugiere que el antígeno no es el gluten.

Por otro lado el hecho que la lesión colónica de colitis microscópica no se resuelve con 3 semanas sin alimentación, daría a entender que las alergias alimentarias no causan esta colitis.

### Mecanismos Bacterianos

Se han estudiado ratas transgénicas que expresan el antígeno del leucocito humano HLA - B27. Estas ratas desarrollaron una colitis histológicamente similar a la colitis microscópica, pero sólo si existía la presencia de bacterias en el colon. No esta claro si la enfermedad es desencadenada por toxinas bacterianas o antígenos constituidos, pero los antibióticos han sido reportados ser de ayuda para algunos pacientes con colitis microscópica.

### Mecanismos Inmunes

La colitis microscópica en humanos no ha sido relacionado a la presencia del HLA - B27, pero sí otros tipos de HLA. Un estudio sugiere que el HLA - A1 estuvo incre-

\* Médico Asistente Departamento del Aparato Digestivo. HNERM.

mentado y que el HLA - A3 estuvo disminuido en pacientes con colitis linfocítica, pero no en pacientes con colitis colagenosa.

EL HLA-DQ2 y DQ1,3 (incluyendo cualquiera de los subtipos comunes DQ1,7; DQ1,8 y DQ1,9) están estrechamente ligados a la ocurrencia de ambas colitis linfocítica y colagenosa.

Estos antígenos están más ligados al sprue celiaco que a la colitis microscópica lo que sugiere que mecanismos inmunes similares pueden ser la base de ambas entidades.

La relación de colitis microscópica a alelos particulares HLA (tal como DQ2) también ha sido vista en pacientes con desórdenes autoinmunes (tal como Diabetes mellitus insulino - dependiente, síndrome de Sjögrens y artritis reumatoide) sugiriendo una patogénesis común subyacente.

Una teoría alternativa es que la colitis microscópica es causada por algunos de los tratamientos usados para las enfermedades reumatológicas; como los AINES; sin embargo su relación no está firmemente establecida y permanece controversial.

En la colitis colagenosa la causa de depósito de colágeno también ha sido sujeto de especulación. El colágeno en la capa de colágeno del colon, ha sido identificado como colágeno tipo VI, el cual es un tipo anormal de colágeno. El depósito del colágeno podría ser una respuesta a una injuria, debido a que un estudio ultraestructural sugiere que los fibroblastos pericriptales son transformados en miofibroblastos como sucede en el tejido de granulación.

En la colitis colagenosa la expresión del RNA mensajero del colágeno de los fibroblastos de la mucosa colónica no está incrementada, esto sugiere que la degradación del colágeno está disminuida, la síntesis no está incrementada y se acumularía el colágeno subepitelial.

### PATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La apariencia macroscópica de la mucosa colónica es usualmente normal en colitis linfocítica y colagenosa, sin embargo parches de eritema y/o edema sutil son comunes. Excepto por la presencia de una capa de colágeno engrosada en la colitis colagenosa, los cambios histológicos en la lámina propia y el epitelio son idénticos en colitis linfocítica y colagenosa.

En colitis microscópica el 70% del volumen de la lámina propia está ocupado por células a predominio de células plasmáticas y con menos frecuencia neutrófilos. El infiltrado inflamatorio puede comprometer criptas produciendo criptitis. Los abscesos crípticos francos y la dispersión de las criptas son raramente vistos.

La superficie del epitelio es anormal, los colonocitos son cuboidales en lugar de columnares, las células son irregulares y están levemente adheridas a la membrana basal. Hay disminución del número de globet cells.

En la colitis colagenosa, la capa de colágeno mide 10 - 20 um; el engrosamiento puede ser por áreas y por lo tanto se requieren múltiples biopsias. Para distinguir colitis colagenosa de colitis linfocítica se deben de obtener biopsias endoscópicas en regiones proximales al recto, debido a que el engrosamiento de la capa de colágeno puede ser menos obvio en el recto.

El infiltrado inflamatorio de colitis microscópica está presente en 99% de cada biopsia rectal.

La fisiopatología de la diarrea en la colitis microscópica esta relacionada a cambios inflamatorios en la mucosa. Estudios de perfusión muestran que la absorción de agua y sal está deteriorada en la colitis linfocítica y colagenosa. La absorción de agua esta inversamente correlacionada con la celularidad de la lámina propia, esto puede estar relacionado a la liberación de mediadores por células inflamatorias.

### CLÍNICA

Existe predominio del sexo femenino de cerca 7:1 sobre el masculino en la colitis microscópica. En cuanto a la edad los pacientes en cualquiera de los dos tipos de colitis microscópica son mayores de 40 años, aunque se han reportado casos en niños o en personas entre 20 y 30 años. El promedio de edad de inicio es en la sexta década.

El síntoma principal es la diarrea crónica, la cual es de inicio insidioso, es una diarrea acuosa continua, con algunas fluctuaciones. La pérdida de peso no es prominente, cuando ocurre se da tempranamente en el curso de la enfermedad. El dolor abdominal, tipo cólico acompaña a veces la diarrea; pero no es típicamente intensa. El Sangrado rectal puede ser causado por hemorroides o fisura anal. La esteatorrea no es común a menos que coexista enfermedad del intestino delgado.

El análisis de heces puede revelar leucocitos pero el pasaje de pus franca o moco es raro. La concentración de electrolitos fecales tiene el patrón de una diarrea secretoria con un gap osmótico fecal bajo.

Varias condiciones han sido reportadas en asociación con colitis microscópicas: artritis, tiroiditis y otras enfermedades asociadas a inmunidad. Colitis microscópica ha sido encontrada en 5% de pacientes con sprue celiaco tratado y 67% de pacientes con sprue refractario.

Otro problema encontrado en asociación a colitis microscópica es la incontinencia fecal. La evaluación de estos pacientes puede mostrar alteración en la sensación rectal en adición a disminución de la fuerza o coordinación defectuosa del esfínter anal.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de colitis microscópica debe ser considerado tempranamente en la evaluación de pacientes con diarrea crónica secretora. Se debe planificar biopsias de la mucosa colónica para hacer o excluir un diagnóstico de colitis microscópica. Si se realiza una colonoscopia o solo una rectosigmoidoscopia con sigmoidoscopia flexible, dependerá del diagnóstico diferencial planteado en un paciente específico. El punto clave es recordar que cuando se realiza exámenes endoscópicos en pacientes con diarrea crónica es para obtener BIOPSIAS de la mucosa, aún si la mucosa parece normal.

Los patólogos que revisan los especímenes de biopsia deben estar familiarizados con los hallazgos característicos de colitis linfocítica y colitis colagenosa. Los cortes necesitan estar bien orientados y libre de preservantes o artefactos. El diagnóstico de colitis colagenosa puede ser ayudado por tinciones especiales que iluminan el colágeno (Ej. Colaboración rojo congo). La orientación apropiada del corte es importante, secciones tangenciales de los

especímenes de biopsia pueden exagerar el grosor de la capa normal subepitelial de colágeno.

Muchas causas de diarrea crónica secretoria deben ser distinguidas de la colitis microscópica, por ejemplo: diarrea inducida por medicamentos, diarrea inducida por ácidos biliares o diarrea endocrina. Estas no están asociadas con biopsias de mucosa colónica anormales. Las anomalías de la biopsia en pacientes con abuso crónico de laxantes, mastocitosis o amiloidosis deben ser distinguidas fácilmente de aquellas vistas en la colitis microscópica.

### TRATAMIENTO

Se utiliza una terapia no específica debido a que no se conoce con certeza las causas de esta enfermedad. El manejo corriente cae en 4 categorías:

- Terapia sintomática con agentes antidiarreicos
- Uso de antiinflamatorios
- Uso de subsalicilato de Bismuto
- Cirugía

### AGENTES ANTIDIARREÍCOS

Producen buen alivio sintomático. Puede ser obtenido con opiáceos tal como: Difenoxilato, loperamida, codeína o tintura deodoriada de opio. Estos deben ser iniciados en dosis bajas y aumentarse gradualmente hasta alcanzar una dosis efectiva, si persiste la diarrea entonces se usarán los antiinflamatorios.

### AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Aminosalicilatos tal como sulfasalasina o mesalamina son usados. Cerca del 30 - 40% de pacientes con colitis microscópica tienen una respuesta.

### CORTICOSTEROIDES

La prednisona oral puede ser efectiva en algunos pacientes reduciendo la diarrea, la inflamación en las biopsias y el grosor de la capa de colágeno en la colitis colágena. Debe iniciarse con dosis moderadas por Ej.: 20 - 30 mg/d hasta alcanzar 60 mg/d que pueden ser necesarios para producir mejoría. Usualmente los síntomas recurren al disminuir gradualmente la prednisona.

La Budesonida oral ha sido reportada de ayuda en pacientes con colitis microscópica y puede reducir los efectos colaterales de la corticoterapia.

### SUBSALICILATO DE BISMUTO

Tiene acciones antibacterianas, antiinflamatorias y antidiarreicas que podrían contribuir a mejoría sintomática.

En un estudio 11 de 12 pacientes mostraron resolución de la diarrea, 75% tuvieron reducción de los cambios inflamatorios en la histología. La dosis diaria usada fue 8 tabletas masticables de 262mg de subsalicilato de Bismuto en 3 dosis, esta dosis es bien tolerada e inocua.

### CIRUGÍA

La cirugía debe ser considerada en pacientes con colitis microscópica que tiene severa incontinencia fecal que requiere derivación fecal (ileostomía o colostomía). Las experiencias son limitadas pero un reporte sugiere que el engrosamiento de la capa de colágeno resuelve en el segmento excluido del colon, sin embargo la mejoría de la inflamación mucosa fue menos completa.

### PRONÓSTICO

A pesar de la potencial incapacidad social durante los periodos activos de la enfermedad, la colitis microscópica no es una enfermedad amenazante para la vida. Estos desordenes no evolucionan rutinariamente en muchas clásicas formas de EII tal como colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. No hay tendencia para desarrollar displasia epitelial o malignidad. El curso clínico es variable con remisiones espontáneas y recurrencia ocasional. Ha sido ocasionalmente observada progresión de la colitis linfocítica a colágena.

### CONDICIONES QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADAS

#### CON COLITIS LINFOCÍTICA O COLÁGENOSA

Artritis	- Escleroderma
Hipotiroidismo	- Sprue celiaco, sprue refractario
Hipertiroidismo	- Incontinencia fecal
Diabetes mellitus	- Fibrosis pulmonar
Hepatitis crónica	- Adenomas, carcinoides
Cirrosis biliar primaria	- Linfoma histiocítico
Gastritis atrófica	- Enteropatía perdedora proteínas

### BIBLIOGRAFÍA.

1. Jawahari A, Talbot JC. Microscopic and collagenous colitis. *Histopathology* 1996; 29: 101-10.
2. Fernández-Bañares F, Salas A, Foné M, Esteve M, Espinós J, Viver JM. Incidence of Collagenous and Lymphocytic Colitis: A 5-year Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 418-423.
3. Lindstrom CG. «Collagenous colitis» with watery diarrhea: A new entity? *Pathol Eur* 1976; 11:87.
4. Fine K.D. Diarrhea: Microscopic colitis and collagenous colitis. In *Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. Pags: 128-152.