

Colitis microscópica: un diagnóstico diferencial a considerar. Presentación de una experiencia local y revisión de la literatura

Carolina Figueroa C.⁽¹⁾, Rodrigo Quera P.⁽²⁾, Gladys Smok S.⁽⁴⁾, Kathia Galdames I.⁽¹⁾, Patricio Vallejos⁽³⁾

⁽¹⁾Sección de Medicina Interna, Departamento de Medicina, HCUCh.

⁽²⁾Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCh.

⁽³⁾Estudiante Medicina, Facultad de Medicina.

⁽⁴⁾Departamento de Anatomía Patológica, HCUCh.

SUMMARY

Introduction: microscopic colitis is a cause of chronic diarrhea. The colonoscopy is normal but it has typical histologic findings. The etiology is unknown but it seems to be an autoimmune factor. There are few case reports in Chile. Aim: To show the clinical characteristics and evolution of a group of patients with microscopic colitis attended in our hospital. Patients and methods: a retrospective chart review was carried out on 39 cases of microscopic colitis diagnosed in Hospital Clínico de la Universidad de Chile between 1991 and 2005. Results: 68% were women. The mean age of patients was 53 years. Autoimmune disease was diagnosed in 8 patients. The colonoscopy was normal in 65%. The 100% of collagen colitis was women. The patients were treated symptomatically in 51%, antibiotics 18%, esterooids 8%, azulfidine 5%, loperamide 8%. 59% was controlled during a year after the diagnosis and 100% was asymptomatic. Conclusions: the results are similar than literature. We need prospective investigation to have strong evidence in the association of microscopic colitis and autoimmune diseases.

Recibido 20/06/2006 | Aceptado 04/09/2006

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica sigue siendo un motivo de consulta frecuente en medicina interna y gastroenterología. La colitis microscópica (CM) ha sido reconocida en el último tiempo como una causa frecuente de diarrea crónica. Histológicamente es posible clasificarla en colitis linfocítica y colitis colágena.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la CM ha sido descrita entre un 4-13% en países desarrollados⁽¹⁾. Si bien existe poca información al respecto, en países en vías de desarrollo se han descrito en algunas series hasta en un 40% de los pacientes con diarrea crónica, más frecuentemente del tipo linfocítico⁽²⁾. La mayoría de

los pacientes son mujeres de edad media⁽³⁾, aunque puede presentarse a cualquier edad^(4,5). En los casos de colitis linfocítica el promedio de edad es alrededor de 65 años, en cambio en la variedad colágena, los pacientes son más jóvenes, con un predominio del sexo femenino (7:1)^(6,7) y en fumadores^(1,6). Se ha descrito también una asociación con la presencia de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, trastornos tiroideos, diabetes, asma y enfermedad celíaca^(8,9).

ETIOLOGÍA

La etiología permanece aún desconocida aunque se reconocen factores genéticos⁽¹⁰⁻¹³⁾, infecciosos⁽²⁾, farmacológicos^(6,9,13,14) e inmunológicos^(10,13-16). Incluso algunos autores incluyen a la CM dentro de las enfermedades inflamatorias del intestino^(16,17). Clínicamente se caracteriza por la presencia de deposiciones líquidas que en ocasiones se acompaña de síntomas digestivos inespecíficos como distensión abdominal e incluso baja de peso.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones están basadas principalmente en estudios retrospectivos y no controlados. Una cuidadosa evaluación de factores como el uso de fármacos (antiinflamatorios, sertralina, etc.) o enfermedades asociadas (enfermedad celíaca, malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano intestinal) que puedan provocar o agravar una crisis, deben ser consideradas.

En pacientes con síntomas leves, la loperamida y la colestiramina pueden ser indicados como primera estrategia terapéutica, siendo este último fármaco una opción adecuada en pacientes con malabsorción a las sales biliares. La budesonida es actualmente el tratamiento de elección de la colitis colágena. Sulfasalazina y mesalazina han demostrado tener un papel en el tratamiento de la CM; sin embargo, hasta ahora no han sido

evaluados en estudios controlados-randomizados. El uso de antibióticos como metronidazol y eritromicina sólo han sido evaluados en estudios pequeños y no controlados. Terapia inmunosupresora con metotrexato y azatioprina ha sido evaluada en un pequeño número de pacientes que no han respondido a la terapia habitual⁽¹⁸⁾. La respuesta clínica en esos estudios abiertos ha sido rápida, siendo en el caso del metotrexato dentro de las tres semanas de tratamiento. Dada la posibilidad de que un factor infeccioso esté involucrado en la patogenia de la CM, estudios han evaluado de manera aún no concluyente, el rol de los probióticos, a través de los cambios de la flora bacteriana entérica, en la evolución clínica de los pacientes con CM.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue describir en forma retrospectiva las características clínicas y evolución de un grupo de pacientes con CM atendidos en nuestro Hospital.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron en este análisis 39 pacientes con biopsia compatible con CM estudiados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 1991 y 2005. Se analizaron los antecedentes clínicos y su evolución. Treinta eran mujeres, con una relación mujeres/hombres de 3/1, edad promedio a diagnóstico de 53 años (rango: 22-85) en hombres 44 y en mujeres 57 años. Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas del grupo analizado, considerando características demográficas (edad, sexo) y clínicas (presencia de diarrea, características de ésta en cuanto a frecuencia y duración, presencia de baja de peso, meteorismo y dolor abdominal). Además se consideraron los antecedentes mórbidos, especialmente enfermedades autoinmunes.

RESULTADOS

Veintinueve pacientes presentaban diarrea con una duración promedio de 32 meses (rango: 0.16-360 meses), frecuencia de 6 episodios al día (rango: 4-20). Veintidós pacientes presentaron baja de peso cuantificada en 10 Kg promedio. Diecinueve tenían dolor abdominal; 15, meteorismo o distensión abdominal; 8, diarrea nocturna. El 57% presentaba alguna enfermedad crónica siendo las más frecuentes: hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus e hipotiroidismo. Diez pacientes (28%) tenían alguna patología autoinmune asociada; 4, artritis reumatoide; 3, hipotiroidismo; 2, enfermedad celíaca y cirrosis biliar primaria, un paciente. La

colonoscopia fue informada normal en el 67% de los casos, inflamación inespecífica 15%, patologías asociadas 18% (hemorroides, cáncer y divertículos). El 82% (32 pacientes) correspondían a la variedad linfocítica de los que el 72% eran mujeres. Todos los pacientes (n:7) con colitis colágena eran mujeres. En cuanto al tratamiento, los pacientes fueron tratados con medidas generales (hidratación, régimen). Veinte pacientes (51%) recibieron antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino); 3, corticoides; 2, azulfidine y 3, loperamida. Del total, un 59% (n:23) de los pacientes fue evaluado durante por lo menos 1 año después del diagnóstico y el 100% de ellos se encontraba asintomático (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes portadores de colitis microscópica

Mujeres/hombres		3/1
Edad al diagnóstico (años)		53 (22-85)
Enfermedades crónicas (hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus, hipotiroidismo)		57%
Diarrea		29 (74%)
Características de la diarrea	Duración (meses)	32 (0.16-360)
	Frecuencia (por día)	6(4-20)
	Nocturna	8 (20%)
Otros síntomas	Baja de peso	22 (57%), promedio 10 Kg
	Meteorismo o distensión	15 (40%)
	Dolor abdominal	19 (48%)
Colonoscopia	Normal	67%
	Inflamación inespecífica	15%
	Otras patologías (hemorroides, cáncer, divertículos)	18%
Biopsia	Linfocítica	82% (56% hombres)
	Colágena	18% (100% mujeres)
Tratamiento	Medidas generales	51%
	Antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino)	18%
	Azulfidine	5%
	Corticoides	8%
	Loperamida	8%

Tabla 2. Características de los pacientes según subgrupo histológico

	Colitis colágena (%)	Colitis linfocítica (%)
Total	7	32
Mujeres/hombres	7/0	23/9
Edad	67 (64-70) años	39 (22-85) años
Enfermedades crónicas	3 (43%)	17 (53%)
Hipertensión arterial	3	10
Diabetes mellitus	0	3
Hipotiroidismo	0	3
Artritis reumatoide	0	3
Enfermedad celíaca	0	2
Diarrea	7	23

DISCUSIÓN

La colitis microscópica es una patología poco conocida, pero que puede ser causa de muchos cuadros de diarrea crónica sin elementos patológicos en la anamnesis. El cuadro clínico es de inicio generalmente insidioso y se caracteriza por la presencia de deposiciones líquidas de frecuencia variable, diarrea nocturna, urgencia fecal, meteorismo y dolor abdominal. Estos síntomas suelen ser intermitentes y pueden asociarse a baja de peso. En algunos casos su inicio puede ser brusco lo que puede confundirse con un cuadro de origen infeccioso^(17,19). Eventualmente evoluciona con recaídas, pero su curso es benigno. Las complicaciones graves son raras aunque se describen algunos casos de perforación colónica^(20,21). No se ha reportado mayor riesgo de cáncer de colon en estos pacientes⁽²²⁾.

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar elevación de la velocidad de eritrosedimentación, anemia normocítica, y ocasionalmente niveles alterados de IgG, C3 o C4⁽²³⁾. Los estudios microbiológicos son siempre negativos. La colonoscopia es macroscópicamente normal; sin embargo, alteraciones del patrón vascular, edema o eritema de la mucosa pueden encontrarse hasta en un 30% de los pacientes. Dado que el diagnóstico

sólo puede ser confirmado con la histología, todo paciente con diarrea crónica debe tener dentro de su estudio una colonoscopia con biopsias escalonadas, aunque ésta sea macroscópicamente normal. En la colitis colágena existe un engrosamiento (> 10 μ m; valor normal 0-3 μ m) de la capa de colágeno subepitelial, siendo estos cambios en algunos pacientes más prominentes a nivel del colon ascendente. El diagnóstico de colitis linfocítica se basa en un aumento del número de los linfocitos intraepiteliales (> 20 linfocitos intraepiteliales/100 células de la superficie epitelial; normal < 5 linfocitos intraepiteliales)⁽³⁾.

Con respecto a la etiología de la CM se han postulado múltiples teorías. La asociación con enfermedades autoinmunes y algunos marcadores apoyan un origen autoinmune. La malabsorción de ácidos biliares también ha sido implicada en la patogénesis⁽¹⁴⁾. También se ha planteado que una gastroenteritis infecciosa, bajo ciertas condiciones, podría precipitar el desarrollo de una CM, probablemente como una respuesta autoinmune donde destaca una pérdida a la tolerancia a nivel local⁽²⁾. Otros factores patogénicos posibles corresponden a fármacos como bloqueadores H2⁽¹⁵⁾, carbamazepina, simvastatina, flutamida y ticlopidina⁽⁷⁾. Algunos autores han señalado que la CM podría corresponder a un

nuevo subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal. Hay algunos casos clínicos en que pacientes con CM han progresado a EII^(16,23). Sin embargo, creemos que hasta ahora no hay evidencia que permita asegurar que los pacientes con CM puedan evolucionar finalmente a una EII. Una probable predisposición genética se encuentra en estudio ya que existen algunas asociaciones familiares descritas de manera aislada^(10,13).

En Chile se han descrito algunas series de casos aislados^(24,25), destacando la primera experiencia nacional publicada por la sección de gastroenterología de nuestro Hospital en 1994⁽²⁵⁾. En nuestra serie, así como en series extranjeras, se observa que la CM es una patología que se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad media, sobre todo en la colitis colágena. Los síntomas fueron similares a lo descrito, caracterizado en la mayoría de los pacientes por diarrea crónica, de duración y frecuencia variable, y dolor abdominal con colonoscopia de aspecto normal o con inflamación inespecífica. Cabe destacar que más de la mitad de los pacientes presentaron baja de peso considerable, lo que permite señalar que pacientes con CM pueden presentar crisis severas que pueden incluso requerir la hospitalización para su manejo.

El tratamiento de la CM es más bien empírico y sintomático. Las medidas generales pueden ser de gran utilidad e incluyen la exclusión de potenciales inductores de inflamación de la mucosa colónica como son los AINE⁽²⁶⁾. El uso de antidiarreicos como loperamida también pueden ser de utilidad. Según algunos autores los derivados 5-ASA pueden inducir hasta un

45% de respuesta⁽²⁷⁾. Creemos que el bajo porcentaje de pacientes tratados con loperamida en nuestro estudio se debe a la subnotificación encontrada en las fichas clínicas, situación propia de los estudios retrospectivos. Los pacientes en nuestro estudio fueron tratados con distintos fármacos y los que fueron controlados posterior al tratamiento se encontraban todos asintomáticos, independiente de la terapia que recibieron. Esto es consecuente con el hecho de que la CM es una patología benigna y autolimitada. Pensamos que esta característica determina que la CM sea una colitis subdiagnosticada probablemente porque muchos de estos pacientes evolucionan favorablemente hacia la resolución del cuadro sin que se solicite una colonoscopia con toma de biopsias que permita confirmar el diagnóstico.

La colitis microscópica es una causa frecuente de diarrea crónica, especialmente en mujeres adultas y puede tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico depende de la sospecha clínica, la colonoscopia y la biopsia. Aunque la impresión endoscópica sea normal se recomienda la toma de biopsias escalonadas, las cuales creemos deben incluir siempre el colon ascendente. La terapia médica es generalmente exitosa. Actualmente el uso de budesonida es la terapia mejor documentada cuando el paciente no ha respondido a antidiarreicos, colestiramina o aminosalicilatos. Sin embargo, dado que el uso crónico de budesonida y salicilatos implicará un elevado costo económico para los pacientes, es que creemos que las medidas generales y el uso de loperamida en casos leves siguen siendo la primera estrategia.

REFERENCIAS

1. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:794-802.
2. Fraser GA, Warren BF, Cahndrapala R, Jewell DP. Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1241-5.
3. Warren BF, Edwards CM, Travis SP. Microscopic colitis: classification and terminology. *Histopathology* 2002; 40:374-6.
4. Velasco M, Poniachik J, Chesta J, Brahm J, Latorre R et al. Colitis microscópica y colitis colágena. Una entidad clínica no descrita en Chile. *Rev Méd Chile* 1992; 129:880-5.
5. Camarero C, Leon F, Colino E, Redondo C, Alonso M, Gonzalez C et al. Collagenous colitis in children: clinic pathologic, microbiologic and immunologic features. *J Pediatr Gastroenterol* 2003; 7:508-13.
6. Majan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocyte colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2126-7.
7. Jamerot G, Hertervig E, Granno C, Thorhallsson E, Eriksson S, Tysk C et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:959-62.
8. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinós J, Forné M, Viver JM. Collagenous and lymphocyte colitis: evaluation of clinical and histologic features, response to treatment and long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:340-7.
9. 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 and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45:375-81.
10. Pardi DS, Ramat VR, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocyte colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2829-33.
11. Cindoruk M, Tuncer C, Dursun A, Tetkin I, Karahan T, Cakir N et al. Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin. Gastroenterol* 2002; 34:237-9.
12. Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:435-8.

13. Abdo AA, Zetler PJ, Halparin LS. Familial microscopic colitis. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:341-3.
14. Van Tilburq AJ, Lam Hg, Seldenrijk CA, Stel HV, Blok P, Dekker W et al. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:279-85.
15. Freeman HJ. Familial occurrence of lymphocytes colitis. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:341-3.
16. Järnerot G, Hertervig E, Grännö C, Granno C, Thorhallsson E, Eriksson S et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:959-62.
17. Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A, Forné TM, Espinos JC, Martín-Comin J et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2231-8.
18. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J gastroenterol* 2002; 97:2908-13.
19. Giardiello FM, Jackson FW, Lazenby AJ. Metachronous occurrence of collagenous colitis and ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32:447-9.
20. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39:846-51.
21. Müllhofer A, Zoller WG, Wiebecke B, Gross M. Collagenous and lymphocytic colitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124:435-40.
22. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocyte colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53:536-41.
23. Sherman A, Ackert JJ, Rajapaksa R, West AB, Oweity T. Fractured colon: an endoscopically distinctive lesion associated with colonic perforation following colonoscopy in patients with collagenous colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:341-5.
24. Bohr J, Larsson LG, Eriksson S, Jarnerot G, Tysk C. Colonic perforation in collagenous colitis: an unusual complication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:121-4.
25. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Gruber SB, Bayless TM, Giardiello FM. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:40-3.

26. Pokomy CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2001; 32:435-8.
27. Bonner GF, Petras RE, Cheung DM, Grewal ID, Breno S, Ruderman WB. Short and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. Inflamm Bowel Dis 2000; 6:85-91.

CONTACTO

Dra. Carolina Figueroa Corona
Email: cfigueroacorona@yahoo.com

