

HISTO-PATOLOGIA**COLITIS MICROSCOPICA**

Gabriel Muñoz Jackson*

SUMMARY

Microscopic colitis (MC) is a syndrome characterized by chronic diarrhea. Includes two subtypes, lymphocytic colitis and collagenous which differ by the presence or absence of a band of subepithelial collagen, being similar in both the clinic. The diagnosis is made by colonoscopy showing a normal mucosa and histological alterations through biopsy taken during the procedure. Affects elderly patients, especially women and has been linked to the ingestion of certain drugs and some autoimmune diseases.

In the present review is an

analysis of the current evidence on the subject, with special emphasis on the diagnosis and current treatment options.

Keywords: chronic diarrhea, microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis.

GENERALIDADES DE LA DIARREA CRONICA

En general, la diarrea se define como una disminución de la consistencia y/o aumento de la frecuencia de las deposiciones [1]. Según el tiempo de duración,

se clasifica como diarrea crónica si supera las 4 semanas [1]. La diarrea crónica es un motivo de consulta frecuente que requiere una evaluación diagnóstica de manera racional y orientada con base en los datos de la historia clínica y el examen físico, por lo que resulta todo un desafío para arribar a su diagnóstico [3]. Tradicionalmente la diarrea crónica se clasifica según sus mecanismos fisiopatológicos en: secretora, osmótica, esteatorreica, inflamatoria y motora, sin embargo existe otra manera de clasificación por las características

* Médico General, Consultorio privado, Villarreal, Santa Cruz, Guanacaste
Correspondencia: Gabriel Muñoz Jackson Tel.: 8898-9607. Email: gabriel7_cr@yahoo.com
Palabras clave: diarrea crónica, colitis microscópica, colitis linfocítica, colitis collagenosa
Abreviaturas: CM: colitis microscópica.

de las heces en tres categorías: acuosa (osmótica y secretora), graso e inflamatoria [5, 11]. La diarrea acuosa crónica implica principalmente un defecto en la absorción de agua como resultado de aumento de la secreción de electrolitos o reducción de la absorción de electrolitos (diarrea secretora) o la ingestión de una sustancia mal absorbida (diarrea osmótica) [5]. La diarrea grasa las heces suelen ser pastosas, malolientes y de aspecto oleoso e implica la absorción defectuosa de grasa y otros nutrientes en el intestino delgado [5, 1]. Por otra parte, la diarrea inflamatoria suele acompañarse de fiebre, hemorragias y liberación de mediadores de inflamación que produce exudación de proteínas, sangre y pus por daño de la mucosa intestinal [5, 1]. Muchas enfermedades gastrointestinales y sistémicas pueden presentarse con diarrea. En la siguiente tabla se dividen algunas causas de diarrea crónica por las características de las heces (acuosa, inflamatoria y grasa).

DEFINICION DEL PROBLEMA

La colitis microscópica es un síndrome de naturaleza inflamatoria y de etiología desconocida que incluye a dos entidades histopatológicas: la Colitis Microscópica Linfocítica

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la Diarrea Crónica		
Acuosa	Grasa	Inflamatoria
Secretora • Enterotoxinas bacterianas (cólera) • Alteración de la motilidad: - Síndrome de intestino irritable - Diarrea postvagotomía - Neuropatía diabética autonómica • Endocrinopatías: - Hipertiroidismo - Enfermedad de Addison - Tumores neuroendocrinos (carcinoide, vipoma, gastrinoma, adenoma vellosa) • Laxantes estimulantes exógenos • Laxantes endógenos (ácidos biliares) • Colitis microscópica • Fármacos	• Síndromes de Malabsorción: - Enfermedad celíaca - Enfermedad de Whipple - Síndrome de intestino corto - Isquemia mesentérica - Proliferación bacteriana • Procesos de Maldigestión: - Insuficiencia pancreática exocrina - Hepatopatías - Obstrucción linfática primaria o secundaria	• Diverticulitis • Infecciones (bacterias, virus, parásitos) • Enteropatía inflamatoria idiopática: - Enfermedad de Chron - Colitis ulcerativa - Yeyunoileitis ulcerativa • Colitis Pseudomembranosa • Neoplasias (carcinoma de colon, linfoma) • Colitis por radiación
Osmótica • Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa) • Laxantes osmóticos		
Adaptado de [5].		

y la Colagenosa; ambas se distinguen por la presencia o ausencia de una banda de colágeno que engruesa la membrana basal subepitelial [5]. Se denomina microscópica ya que

el diagnóstico definitivo se realiza mediante análisis histológico de una mucosa de colon que a través de una colonoscopia tiene un aspecto normal. La colitis colagenosa descrita en

1976 por Lindstrom y la colitis linfocítica en 1989 por Lazenby se han convertido en una causa común de diarrea crónica acuosa no sanguinolenta que puede presentarse desde un cuadro leve e intermitente hasta un cuadro grave y persistente, con un gran impacto en la calidad de vida [5]. Los datos epidemiológicos sobre la colitis microscópica se originan principalmente del mundo occidental, la mayoría proviene de los estudios norteamericanos y europeos. Al principio se pensaba que la colitis microscópica es un trastorno poco frecuente pero en la actualidad se ha hecho evidente como una causa común de diarrea crónica en pacientes de mediana edad y de edad avanzada [13]. Se menciona que la colitis microscópica representa entre un 4%-13% de los casos de diarrea crónica [9]. La incidencia ha sido informada en 5,5 por 100.000 habitantes y la prevalencia es de 63,7 por 100.000 habitantes, pero la incidencia y la prevalencia parecen estar aumentando con el tiempo [13, 10]. Si lo vemos de forma individual y por región, en Europa, la colitis colagenosa (CC) tiene una incidencia de 0.6-2.3/100.000 por año y una prevalencia de 10-15.7/100.000. La colitis linfocítica (LC), por otro lado, tiene una incidencia de 3.1/100.000 por año y una prevalencia de 14.4/100.000 [9]. Datos recientes de América del

Norte reportan una incidencia de 3.1-4.6/100.000 por año para CC y 5.4/100.000 por año para LC [9]. Según los estudios, la CM es más prevalente en mujeres que en hombres, con una alta incidencia en torno a los 65 años de edad, sin embargo la enfermedad puede ocurrir en todas las edades, incluidos niños [20, 9, 5].

ETIOLOGIA

Aunque se desconoce su etiología, una serie de teorías han sido propuestas para explicar su mecanismo patogénico. Se ha planteado que la colitis microscópica resulta de una respuesta inmune sobre el epitelio intestinal debido a la exposición a varios factores antigénicos en individuos con predisposición genética [5, 20]. Se menciona en la literatura que la absorción de agua y sal se deteriora en la colitis linfocítica y la colagenosa, luego de que estudios in vitro utilizaran especímenes de colon humano; por lo que establecen una correlación inversamente proporcional entre la celularidad de la lámina propia con la absorción de agua a través del colon [5]. Estudios han asociado la aparición de colitis microscópica con el uso de medicamentos, de los cuales los AINES, el lanzoprazole, ranitidina, sertralina y ticlopidina tienen una alta probabilidad de inducir CM [2]. En algunos casos

los pacientes logran mejorar tras la suspensión del fármaco pero no siempre conduce a la resolución completa y definitiva de la colitis [2]. La presencia de ácidos biliares en el intestino es otro factor involucrado que provoca diarrea en los pacientes con colitis microscópica y se ha visto el beneficio que obtienen estos pacientes con el uso de resinas que fijan ácidos biliares como la colestiramina [5, 20, 9]. Se postula la posibilidad de una etiología infecciosa en la colitis microscópica. Agentes infecciosos tales como *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* o *Clostridium difficile* han sido sugeridos como posibles agentes desencadenantes [20, 9]. Se ha vinculado a la colitis linfocítica y colágena con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y HLA-DQ1, 3 (incluyendo los subtipos HLA-DQ 1,7, HLA-DQ 1,8 y HLA-DQ 1,9), como en la enfermedad celíaca, lo que sugiere la posibilidad de que mecanismos inmunes similares están implicados en la patogénesis de la colitis microscópica y la enfermedad celíaca [5]. A pesar de esta asociación con la enfermedad celíaca, la eliminación del gluten de la dieta no es eficaz en pacientes con colitis microscópica [5]. Sin embargo, la idea de que la colitis microscópica es un trastorno autoinmune ha sido aceptada por

varios investigadores debido a la capacidad de respuesta a los corticosteroides, la presencia de varios marcadores de autoinmunidad y la asociación con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la tiroiditis, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad celíaca [15, 18, 9].

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la CM se realiza con base en criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, además de excluir otras enfermedades que cursen con síntomas y signos similares. La sospecha clínica de CM debe realizarse en pacientes que presenten diarrea acuosa crónica o intermitente, asociada a un promedio de ocho deposiciones diarias, con un volumen que varía desde de 300 a 1700 g en 24 horas [5, 19, 9]. Aunque la diarrea puede ser de moderada a severa en algunos pacientes, las complicaciones tales como cambios en los niveles de electrolitos o deshidratación son extremadamente raros [19]. Otros síntomas asociados son dolor abdominal leve, distensión abdominal, flatulencias y una ligera pérdida de peso, los cuales pueden llegar a confundir con los síntomas del síndrome de

intestino irritable [19, 18, 10]. Los estudios de laboratorio de rutina por lo general son normales y en las heces no se detecta sangre [5]. Se han identificado marcadores autoinmunes en los pacientes con colitis colagenosa que incluyen anticuerpos antinucleares (hasta en un 50 %), anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos perinuclear (ANCA) (en 14 %),

pero son hallazgos inespecíficos que no tienen significado clínico [16]. Un estudio determinó que cerca de un 32% de los pacientes con diarrea crónica con colonoscopia normal presentaron lesiones histológicas con valor diagnóstico, lo que justifica la importancia de la toma de biopsia para contribuir a un diagnóstico etiológico más preciso [4].

Tabla 2. Características histopatológicas de la colitis linfocítica y la colitis colagenosa

Colitis linfocítica	Colitis colagenosa
Presencia de linfocitos intraepiteliales (>20 por cada 100 células epiteliales de superficie).	Presencia de linfocitos intraepiteliales pero no es necesario para el diagnóstico.
La inflamación de la lámina propia consiste principalmente en linfocitos y células plasmáticas.	La inflamación de la lámina propia consiste principalmente en linfocitos y células plasmáticas.
Aplanamiento y desprendimiento del epitelio.	Aplanamiento y desprendimiento del epitelio.
Capa de colágeno subepitelial ausente o < de 10 μ m.	Engrosamiento de una capa de colágeno subepitelial >10 μ m.
Adaptado de [19]	

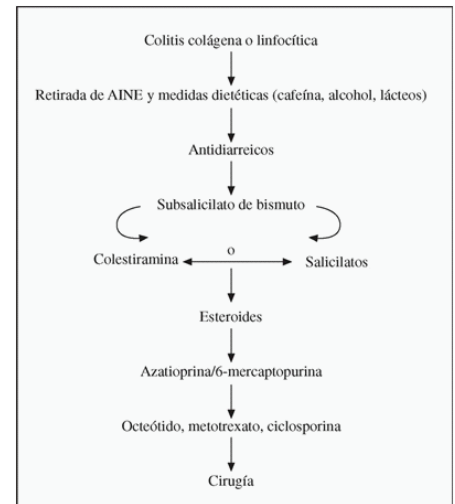
factor reumatoide y aumento de los niveles de complemento C3 y C4, pero ninguno de estos marcadores tienen valor diagnóstico [5]. Un estudio reportó un ligero aumento de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA IgG) [14]. Los hallazgos endoscópicos son normales a través de una colonoscopia [9, 19]. Se han descrito ciertas anormalidades como el edema en parches, eritema, friabilidad y marcas vasculares anormales,

Se sugiere tomar un número suficiente de muestras de biopsia (6 a 10) de todo el colon para evitar errores de muestreo. [5, 12]. Tanto la colitis colagenosa y la colitis linfocítica muestran una infiltración de linfocitos en la lámina propia y epitelio del colon, pero la presencia de una capa de colágeno gruesa subepitelial caracteriza a la colitis colagenosa [19]. Las características histopatológicas de colitis colagenosa y la colitis linfocítica se detallan en la siguiente tabla.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la CM suele ser empírico y sintomático. La primera medida general es suprimir los fármacos que podrían ser el origen de la diarrea (AINES, ticlopidina, ranitidina) [6]. Los antidiarreicos, como el difenoxilato y la loperamida son efectivos y bien tolerados y debe ser la primera terapia prescrita [17]. También el tratamiento con subsalicato de bismuto ha demostrado respuestas adecuadas en varios pacientes, mostrando índices de remisión clínica e inclusive histológica [17]. En pacientes que no responden a las medidas anteriores, se utiliza la colestiramina o los derivados del ácido-5-aminosalicílico (5-ASA), de los cuales la mesalazina es por lo general bien tolerada e ideal como tratamiento a largo plazo [17, 8]. Un estudio clínico aleatorizado demostró que la combinación de mesalazina con colestiramina da buenos resultados clínicos e histológicos [19]. Se menciona que el porcentaje de respuesta con el uso de colestiramina es superior al 50% y el de los 5-ASA oscila entre 60%-90%. El tratamiento con esteroides son una buena opción terapéutica debido a que proporcionan una mejoría de los síntomas en el 80% de los casos [5, 17]. El esteroide más frecuentemente utilizado es la

budenosida, tanto en presentación oral como tópica (enemas), debido a su baja biodisponibilidad sistémica, menor riesgo de efectos secundarios y un posible efecto directo sobre el metabolismo del colágeno [5, 8, 7]. Se ha visto que una dosis de 9 mg por día puede inducir la remisión clínica y la mejora histológica en aproximadamente el 80% de los casos [8]. También es efectiva la prednisona a dosis de 1 mg/kg al día, sobre todo en la colitis colagenosa, aunque se necesitan dosis más altas para mantener la remisión clínica [17, 6], esto a largo plazo, conlleva efectos secundarios no esperados, especialmente en pacientes mayores de edad [5]. En caso de refractariedad a todas las medidas descritas anteriormente, es necesario llevar a cabo una reevaluación diagnóstica y excluir otras enfermedades asociadas, además de valorar la utilización de fármacos inmunosupresores como la azatioprina o 6-mercaptopurina en pacientes que experimentan efectos secundarios o dependencia a los esteroides [5, 8]. En los pacientes con síntomas incapacitantes y refractarios a cualquier tratamiento farmacológico se debe considerar cirugía [5]. Con base en los datos anteriores, se estableció un algoritmo de tratamiento que se muestra a continuación.



Adaptado de: [17]

CONCLUSION

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 toma de biopsia, aunque los hallazgos endoscópicos muchas veces sean normales. El uso de glucocorticoides es la terapia mejor documentada cuando el paciente no ha respondido a antidiarreicos, colestiramina o aminosalicilatos.

RESUMEN

La colitis microscópica (CM) es un síndrome que se caracteriza por presentar diarrea crónica. Incluye dos subtipos, la colitis linfocítica y la colagenosa, que se diferencian por la presencia o

ausencia de una banda de colágena subepitelial, siendo la clínica similar en ambas. El diagnóstico se hace mediante colonoscopia, que muestra una mucosa normal y alteraciones histológicas a través de la biopsia tomadas durante el procedimiento. Afecta a pacientes mayores de edad, especialmente mujeres y se ha relacionado con la ingesta de ciertos medicamentos y con algunas enfermedades autoinmunes.

En la presente revisión se hace un análisis de la evidencia actual sobre el tema, con especial énfasis en el diagnóstico y las opciones de tratamiento actual.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Abraldes Bechiarelli AJ, Pérez Guerrero P, Ramos-Clemente Romero MT, Rodríguez Ramos C. Síndrome diarreico en el adulto. *Medicine*. 2012; 11 (4): 214-21.
2. Beaugerie L, Pardi D. Review article: drug-induced microscopic colitis-proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 277-284.
3. Binder H. Causes of Chronic Diarrhea. *N Engl J Med*, 2006; 355: 236-239.
4. Da Silva JB, De Brito T, Cintra Damiao AO, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (1): 44-48.
5. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9ª edición. Editorial ElSevier. 2010
6. García JEV, Fernández ODC, Martínez R, Menocal JG, Escobar VA. Colitis microscópica: Revisión actualizada. *Revista Mexicana de Coloproctología*. 2008; 14 (2):69-73.
7. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV, Pardi DS. Outcomes of Patients with Microscopic Colitis Treated with Corticosteroids: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (2): 256-259.
8. Guslandi M. Microscopic colitis: A therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (23): 3531-3533.
9. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L, Annicchiarico B, Milani A, Siciliano M, Gasbarrini A. Microscopic Colitis. 2012. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (43): 6206-6215.
10. Jegadeesan R, Liu X, Pagadala M, Gutierrez N, Butt M, Navaneethan U. Microscopic colitis: Is it a spectrum of inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (26): 4252-4256.
11. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of Chronic Diarrhea. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (10): 1119-1126.
12. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol*. 1995; 90 (3): 372-6.
13. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J. Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (15): 1996-2002.
14. Roth B, Gustafsson R, Ohlsson B. Auto-Antibodies and their Association with Clinical Findings in Women Diagnosed with Microscopic Colitis. *Plos one*, 2013; 8 (6): 1-8.
15. Roth B, Manjer J, Ohlsson B. Microscopic Colitis is Associated with Several Concomitant Diseases. *Drug Target Insights*, 2013; 7: 19-25.
16. Saleem A, Brahmabhatt PA, Khan S, Young M, LeSage GD. Microscopic Colitis with Macroscopic Endoscopic Findings. 2013; Hindawi Publishing Corporation.
17. Sanz FJ, Robles S, Alcázar MS, Gimeno M, Beltrán de la Ascensión M, López-Arrieta JM. Diarrea crónica y colitis microscópica: ¿una asociación frecuente en medicina geriátrica? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2004; 39 (2): 113-21.
18. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C, Diculescu M. Microscopic Colitis A Missed Diagnosis in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *A Journal of Clinical Medicine*, 2012; 7 (1): 3-9.
19. Storr MA. Microscopic Colitis: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Current Management. *ISRN Gastroenterology*, 2013.
20. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, Ericksson S, Bohr J. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Annals of Gastroenterology*. 2011; 24: 253-262.