

Colitis colágena y atrofia vellositaria del intestino delgado: ¿manifestaciones de una misma enfermedad?

F.J. Vera Méndez^a, H. Hallal Hachem^c, J.M. Barón Saura^a, C. Sánchez Sánchez^b, M. Pérez Guillermo^b,
J. Conesa Pallarés^a y J.A. García Henarejos^a

Servicios de ^aMedicina Interna y ^bAnatomía Patológica. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia. ^cSección de Aparato Digestivo. Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

RESUMEN

Describimos el caso de una mujer de 64 años diagnosticada previamente de esprue celíaca sin respuesta clínica e histológica a la retirada del gluten de la dieta. La paciente presentó historia de diarrea crónica líquida recurrente y, tras continuación del estudio de la enfermedad, se le diagnosticó de colitis colágena. El estudio immunológico no fue compatible con enfermedad celíaca y no se encontró la etiología de la atrofia vellositaria intestinal. Nosotros planteamos la posibilidad de que la paciente presentara un proceso inflamatorio panintestinal independiente a la esprue celíaca, consistente en la existencia de infiltrado inflamatorio crónico tanto de intestino delgado como grueso acompañado de desarrollo de banda colágena subepitelial en el colon.

COLLAGENOUS COLITIS AND SMALL INTESTINAL VILLOUS ATROPHY: MANIFESTATIONS OF THE SAME DISORDER?

We describe the case of a 64-year-old woman with a previous diagnosis of celiac sprue and no clinical or histological response to gluten withdrawal. The patient presented a history of longstanding recurrent watery diarrhea and was found to have collagenous colitis after further investigation of her diarrhea. Immunological study was incompatible with celiac disease and no other cause of villous atrophy was found. We suggest that this patient may have a separate disease entity unrelated to celiac sprue and consisting of a pan-intestinal inflammatory disorder characterized by the combination of a chronic inflammatory infiltrate in the small and lower bowel together with a subepithelial collagenous band in the colon.

Correspondencia: Dr. F.J. Vera Méndez.
Tierno Galván, 16, 6.^o A. 30203 Cartagena. Murcia. España.

Recibido el 6-5-2002; aceptado para su publicación el 15-10-2002.

INTRODUCCIÓN

La colitis colágena sigue constituyendo una de las causas más infrecuentes de diarrea crónica en los pacientes que ingresan en una unidad de hospitalización. El principal problema de su diagnóstico estriba en la ausencia de lesiones macroscópicas en las colonoscopias practicadas, la autolimitación de los brotes diarreicos o la investigación tardía de los procesos inflamatorios colónicos cuando al paciente se le diagnostica de una celiaquía o de un proceso malabsortivo intestinal. En algunos casos se ha comunicado la asociación de una colitis colágena con esprue celíaca resistente a dieta sin gluten. En la actualidad, con el apoyo de los avances en inmunología, podemos aseverar o descartar dicha asociación. Ello nos permitiría correlacionar mejor los cambios degenerativos e inflamatorios que subyacen en el intestino delgado, con los que aparecen en la mucosa colónica en determinados casos (con o sin presencia de banda colágena subepitelial) y apostar así por un nuevo concepto de inflamación panintestinal, al igual que ocurriría en las enterocolitis colágena y linfocítica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 64 años sin antecedentes de alergias medicamentosas, hábitos tóxicos o factores de riesgo cardiovascular. La paciente refería que desde los 12 años de edad padecía de episodios de diarrea acuosa de varias semanas de duración, generalmente de predominio primaveral o estival, y que se iban autolimitando. Presentó numerosos ingresos desde 1988 a 1993 en otro centro hospitalario por brotes diarreicos de predominio estival. La paciente fue diagnosticada de enfermedad celíaca. Se descartaron previamente otros procesos como linfoma intestinal, esprue colágena o sobrecrecimiento bacteriano endoluminal. Sólo se constató en los primeros ingresos atrofia vellositaria parcial leve en las biopsias intestinales, observándose en uno de los episodios concentraciones de IgA antigliadina de 44 U (valor normal < 33 U). Al persistir la diarrea se obtuvieron nuevas biopsias del duodeno y yeyuno que fueron normales en 1993, y se diagnosticó de celiaquía resistente al tratamiento. La paciente recibió durante esta etapa dieta exenta en gluten y ciclos cortos de corticoides orales, pese a lo cual persistieron las recurrencias de los cuadros diarreicos descritos. En 1994 ingresó por vez primera en nuestro hospital por la misma sintomatología. La gastroscopia informó de gastritis crónica atrófica corporal y antral, atrofia en todas las porciones duode-

nales y en el yeyuno proximal examinado. Las biopsias duodenales (fig. 1) revelaron una atrofia vellositaria parcial grave y en ellas se apreciaron infiltrados linfocitarios intraepiteliales (proporción 1:4 respecto a los enterocitos vellositarios), ausencia de mitosis en las criptas, con existencia de denso infiltrado linfoplasmocitario con eosinófilos en la lámina propia y en ausencia de ulceraciones o engrosamientos de la membrana basal. El test de D-xilosa fue patológico (excreción en 400 ml de orina durante las primeras 5 h de 0,38 g tras sobrecarga de 25 g), y el tránsito intestinal, la ecografía abdominal y la colonoscopia fueron normales. Ingresó nuevamente en junio de 1995 en nuestro hospital por presentar diarrea de dos meses de evolución que consistió en tres o más deposiciones líquidas y sin productos patológicos.

Este cuadro se acompañaba de astenia y pérdida de 6 kg de peso, y la exploración física por aparatos fue rigurosamente normal. El hemograma objetivó ligera anemia normocítica (hemoglobina: 12,1; VCM: 90), con normalidad en las series blanca y plaquetaria. La actividad de protrombina fue del 100% y la VSG en la primera hora de 24. Los datos bioquímicos e inmunológicos obtenidos (ácido úrico, bilirrubina, calcio, perfil lipídico, creatinina, urea, sodio, potasio, glucosa, hierro, fósforo, GPT, amilasa, GOT, CHE, fosfatasa alcalina, lactatodeshidrogenasa, gammaglobulinas, vitaminas B₁₂ y ácido fólico, T3, T4, TSH, VIP, gastrina, alfa-1 antitripsina, IgE total y determinación de 5 hidroxietanolacético en orina de 24 h) fueron normales. El valor de albúmina en sangre fue de 4,7 g/l. Los test de fenolftaleína en orina y heces fueron negativas. El test de D-xilosa y la curva de glucemia tras sobrecarga oral de lactosa fueron normales. Los anticuerpos IgA antigliadina (IgA AGA) e IgA antiendomisio (IgA AEA) solicitados fueron negativos, así como los coprocultivos y el estudio de parásitos en heces. Los estudios de radiodiagnóstico que se realizaron (radiografía de tórax, radiografía de abdomen, tránsito de intestino delgado, ecografía abdominal y tomografía axial computarizada [TAC] de abdomen) no revelaron ningún hallazgo patológico. La gastroscopía se informó como similar a la realizada en el ingreso de 1994 y la colonoscopia sólo describió existencia de hemorroides internas. Las biopsias duodenales y de yeyuno fueron informadas como compatibles con la normalidad. Sin embargo, las biopsias de colon efectuadas en el sigma y recto (fig. 2) pusieron de manifiesto pérdida de células caliciformes en el epitelio superficial, junto a una banda colágena continua de 15-40 µm de espesor, situada por debajo del epitelio de superficie y que incluía capilares y fibroblastos. En la lámina propia se observó un moderado infiltrado linfoplasmocitario con discreto número de eosinófilos. Con el diagnóstico de colitis colágena se inició tratamiento con 5-ASA, el cual tuvo que suspenderse por intolerancia digestiva. Posteriormente se introdujo tratamiento sintomático con anti-diarréicos (loperamida) y agentes laxantes con efecto incrementador de bolo intestinal (*Plantago ovata*), con lo que se produjo la remisión clínica aunque no histológica en el control colonoscópico realizado en febrero de 1997. La paciente toleró la dieta con gluten tras su reintroducción. Las determinaciones de anticuerpos IgA AGA, IgA AEA (1997 y 2001) e IgA tTG o antitransglutaminasa tisular (2001) fueron negativas.

DISCUSIÓN

Fue en 1976 cuando Lindstrom¹ describió el primer caso de colitis colágena en paciente con historia de diarrea crónica acuosa, a partir de una biopsia rectal. En 1980 Read et al² acuñaron el término de «colitis microscópica» para describir a los pacientes con diarrea secretaria crónica no sanguinolenta, con colonoscopia normal y biopsias de recto y colon que traducían proceso inflamatorio crónico. Más recientemente, y para evitar la confusión terminológica, se ha distinguido dentro de la entidad histopatológica «colitis microscópica», que englobaría a un gran número de procesos clínicos, un subgrupo de pacientes con colitis linfocítica en los cuales las biopsias colorrectales presentan hallazgos similares a los que aparecen en pacientes con colitis colágena en términos de inflamación linfocítica, pero en ausencia de engrosamiento de la banda colágena. La colitis colágena sigue siendo una entidad poco frecuente, aunque al mismo tiempo infradiagnosticada. Atendiendo a distintas series, se ha identificado como la causa del 0,3-5%^{3,4} de los cuadros de diarrea crónica. La mayoría de los afectados se encuentran en la

Figura 1. Biopsia de duodeno. Atrofia vellositaria parcial grave. Hematoxilina-eosina (x100).

Figura 2. Biopsia de sigma. Engrosamiento de la banda colágena (flechas) de espesor variable, entre 15-40 micras, bajo el epitelio de superficie. Hematoxilina-eosina (x400).

edad media de la vida, aunque se han descrito en la bibliografía algunos casos de comienzo en la infancia⁵. Se ha reconocido en la historia natural de la colitis colágena un curso variable, apareciendo y desapareciendo los síntomas en el curso de semanas, meses o años y a menudo resolviéndose espontáneamente en ausencia de cualquier terapia. La paciente que describimos presentaba 52 años de historia de brotes de diarrea acuosa sin sangre desde la infancia, que seguían un curso intermitente y de predominio estival, pudiendo tratarse de la diarrea crónica de más tiempo de evolución en relación con este proceso (Medline 1979-2001).

La colitis colágena se ha caracterizado clínicamente por la presencia de diarrea secretaria crónica líquida no sanguinolenta, que suele acompañarse de diarrea nocturna e incontinencia. Ocasionalmente hay pérdida moderada de peso. Los reactantes de fase aguda están rara vez elevados y ocasionalmente pueden aparecer anemia leve de enfermedad crónica y ligera hipalbuminemia. Sin embargo, el diagnóstico depende de la histología, y en ésta se describe la combinación de infiltrado inflamatorio crónico y presencia de banda subepitelial colágena. Típicamente suele existir un llamativo incremento de linfocitos intraepiteliales (media del 20-25% en relación con los enterocitos) junto a un infiltrado de células mononucleares que puede llegar a ser marcado en la lámina propia, sobre todo a expensas de células plasmáticas⁶.

También suele verse un infiltrado de eosinófilos y mastocitos en número variable en la zona más profunda de la mucosa. Por definición, el grosor de la banda colágena subepitelial está aumentado en la colitis colágena, siempre por encima de 6,9 microm⁷. Aunque con frecuencia se describen casos de más de 50 microm, lo habitual es un grosor de la banda colágena en torno a 15-20 microm. Pese a que en la actualidad sigue existiendo controversia en cuanto a la etiopatogenia de la colitis colágena, linfocítica y microscópica, se ha considerado que éstas son entidades clinicopatológicas relacionadas entre sí. Desde 1980 se han ido sumando diferentes aspectos en la patogenia de la colitis colágena. Cabe destacar el papel que desempeñarían algunos agentes infecciosos a través de las citotoxinas⁸; agentes tóxicos como el gluten⁹; fenómenos de autoinmunidad por asociación a diferentes collagenopatías o enfermedades autoinmunes como la tiroiditis o la diabetes¹⁰; disfunción de los fibroblastos pericríticos que contribuirían al excesivo depósito de colágeno¹¹, o el papel de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la inducción de inflamación de la mucosa colónica por aumento de la permeabilidad de la barrera celular intestinal, lo que facilitaría una mayor exposición del contenido endoluminal en la lámina propia¹². En recientes trabajos ha tomado fuerza el papel patogénico de la degranulación de mediadores inflamatorios de los eosinófilos activados que infiltran la mucosa colónica^{13,14}. Atendiendo a esta pluralidad patogénica de la colitis colágena se han ensayado diferentes tratamientos con diverso éxito. La mayoría de los trabajos hablan del mayor beneficio clínico que aportaría la sulfasalazina u otros derivados 5-ASA, seguido de medidas sintomáticas que incluirían agentes laxantes con efecto incrementador de bolo intestinal y/o agentes antidiarreicos. En una reciente revisión realizada por el Hospital Mount Sinai¹⁵ que incluía a 26 pacientes con colitis colágena, se recomendó como primera actitud terapéutica la utilización de agentes antidiarreicos, seguido del uso de 5-ASA. Sólo en pacientes con refractariedad a 5-ASA se aconsejaría asociar prednisona hasta lograr la remisión clínica, para en un segundo tiempo seguir mantenimiento con 5-ASA y/o agentes antidiarreicos o, si fuera posible, mantenimiento de la remisión sin ningún tipo de tratamiento. A pesar de que en la bibliografía se ha descrito la concurrencia de procesos tales como la esprue celíaca y la colitis colágena o linfocítica, existen muy escasas referencias de pacientes en los que las biopsias duodenales o de yeyuno demostraron atrofia vellositaria parcial asociada a colitis colágena o linfocítica con poca o nula respuesta clínica e histológica a dieta exenta en gluten.

Inicialmente fueron Hamilton et al¹⁶ los primeros autores que en 1986 publicaron la existencia de asociación de atrofia parcial vellositaria intestinal con colitis colágena en dos pacientes. Sólo en un caso reconocieron no poder establecer el diagnóstico de celiaquía, debido a la mala respuesta clínica e histológica a la dieta sin gluten, alcanzándose la remisión clínica con una pauta corta de corticoides orales. Posteriormente, en la serie de 135 casos

con diagnóstico previo de celiaquía presentada por DuBois et al¹⁷ en 1989, se realizaron biopsias colorrectales a 21 pacientes, de los cuales se hallaron en tres casos datos compatibles con colitis linfocítica junto a historia de cuadro malabsortivo resistente a dieta sin gluten, en presencia de diferentes grados de atrofia vellositaria de intestino delgado.

En estos pacientes se propuso acuñar el término de «enterocolitis linfocítica» y se planteó que se podría tratar de una entidad propia, independiente de la celiaquía, por definir mejor el proceso involutivo inflamatorio panintestinal. En uno de estos pacientes se describió buena respuesta con dieta parenteral y corticoides orales. Dentro de esta serie descrita no se observó ningún caso de colitis colágena. Más recientemente, en 1998, Mäkinen et al¹⁸ publicaron una serie de 6 casos con colitis colágena diagnosticados entre los años 1985 y 1988. Se identificó en 4 pacientes asociación con atrofia vellositaria duodenal parcial leve o grave, y no se observó mejoría clínica o histológica con dieta libre de gluten en dos casos. En todos ellos se identificó infección reciente o pasada por *Yersinia enterocolitica*, por lo que se propuso el posible papel etiológico de las citotoxinas bacterianas en el desarrollo de la colitis colágena. De acuerdo con lo descrito hasta ahora en la bibliografía, sigue existiendo confusión en torno a la definición, naturaleza y etiología de las atrofias vellositarias intestinales asociadas tanto a la colitis colágena como linfocítica, máxime cuando los hallazgos histológicos que aparecen en estas tres entidades en términos de inflamación crónica (tanto en la superficie como en la lámina propia) son similares. Sobre lo referido, y toda vez que la paciente se encontró estable clínicamente con *Plantago ovata* y loperamida, se propuso reintroducir en 1995 dieta normal, sin que hasta el momento la paciente haya presentado nuevos brotes diarreicos. Muy probablemente la mejoría histológica encontrada en las biopsias de duodeno y yeyuno estuvieron influenciadas por los distintos ciclos de corticoides orales que recibió la paciente en diferentes etapas, siendo éste un tratamiento que se indica en determinados casos de enterocolitis colágena/linfocítica. Nosotros creemos que nuestra paciente no tenía enfermedad celíaca basándonos en los siguientes hechos: a) normalidad de la biopsia duodenal tanto en el ingreso de 1995 como cuando fue etiquetada de celiaquía resistente al tratamiento en otro centro; b) tolerancia de la dieta con gluten con desaparición de la diarrea durante el seguimiento de la paciente (última revisión en noviembre de 2001), y c) negatividad de los anticuerpos antigliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa en los controles previamente referidos, estando la paciente asintomática y siguiendo dieta normal. No hemos determinado los genes *HLA DQ2*¹⁹ ni los anticuerpos relacionados con la celiaquía en el aspirado duodenal en nuestra paciente²⁰. Tampoco repetimos la biopsia duodenal ante la ausencia de nuevos episodios de diarrea. Sin embargo, somos de la opinión, a partir del caso que aportamos y de la revisión realizada en la bibliografía, de que la colitis colágena puede asociarse a atrofia vellositaria parcial de intestino delgado en ausencia de celiaquía y de

otros procesos inflamatorios intestinales, en cuyo caso podría tratarse de dos manifestaciones intestinales englobadas dentro de la misma enfermedad, semejante por tanto a los casos descritos de enterocolitis linfocítica¹⁷ y colágena^{21,22}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindstrom C. Collagenous colitis with watery diarrhoea: a new entity? *Pathologica Europea* 1976;11:87-9.
2. Read N, Krejs G, Read M, Sanata Ana C, Morawski S, Fortran J. Chronic watery diarrhoea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-71.
3. Shurberg J, McCoy K, Yardley J, Travers R, Giardiello F, Lazenby A. Collagenous colitis seen in 1320 patients with chronic diarrhoea in a community practice of gastroenterology from 1976 to 1986. *Gastroenterology* 1988;94:496.
4. Gineston J, Sevestre H, Descombes P, Viot J, Sevenet F, Davion T, et al. Biopsies of the endoscopically normal rectum and colon: a necessity. Incidence of collagenous colitis and microscopic colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:360-3.
5. Gremse DA, Boudreaux CW, Manci EA. Collagenous colitis in children. *Gastroenterology* 1993;104:906-9.
6. Lazenby A, Yardley J, Giardiello F, Jessurum J, Bayless T. Lymphocytic (microscopic) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18-28.
7. Van de Oord J, Geboes K, Desmet V. Collagenous colitis: an abnormal collagen table? Two new cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1982;77:377-81.
8. Andersen T, Rikardt Andersen J, Tvede M, Franzmann M. Collagenous colitis: are bacterial cytotoxins responsible? *Am J Gastroenterol* 1993; 88:375-7.
9. Breen E, Rarren C, Connolly C, McCarthy C. Collagenous colitis and coeliac disease. *Gut* 1987;28:364.
10. Giardiello F, Lazenby A, Bayless 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;34:1730-8.
11. Hwang W, Kelly J, Shaffer E, Hershfield N. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? *J Pathol* 1986; 149:33-40.
12. Riddell R, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case control study. *Gut* 1992;33:683-6.
13. Levy AM, Yamazaki K, Van Keulen VP, Burgart LJ, Sandborn WJ, Phillips SF, et al. Increased eosinophil infiltration and degranulation in colonic tissue from patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1522-3.
14. Taha Y, Carlson M, Thorn M, Loof L, Raab Y. Evidence of local eosinophil activation and altered mucosal permeability in collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:888-97.
15. Fiedler LM, George J, Sachar DB, Kornblutz AA, Janowitz HD, Harpaz N. Treatment responses in collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:818-21.
16. Hamilton I, Sanders S, Hopwood D, Bouchier IA. Collagenous colitis associated with small intestinal villous atrophy. *Gut* 1986;27:1394-8.
17. DuBois R, Lazenby A, Yardley J, Hendrix T, Bayless T, Giardiello F. Lymphocytic enterocolitis in patients with refractory sprue. *JAMA* 1989;262:935-7.
18. Mäkinen M, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen TJ. Collagenous colitis and *Yersinia enterocolitica* infection. *Dig Dis Sci* 1998;43:1341-6.
19. Fine KD, Do K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like *HLA-DQ* genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974-82.
20. Wahnschaff U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;121:1329-38.
21. Chatti S, Haouet S, Ourghi H, Belkahla N, El Ouertani L, Boubaker S, et al. Collagenous colitis. Apropos of a case and review of the literature. *Arch Anat Cytol Pathol* 1994;42:149-53.
22. Eckstein RP, Dowsett JF, Riley JW. Collagenous enterocolitis: a case of collagenous colitis with involvement of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1988;87:767-71.