

# Diarrea crónica de causa infrecuente

R. Gil Borrás<sup>a</sup>, O. Juan Vidal<sup>b</sup>, M.I. Talavera Encinas<sup>c</sup> y M. Bixquert Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

<sup>b</sup>Servicio de Oncología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

<sup>c</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

## RESUMEN

La diarrea crónica es un síndrome relativamente frecuente. El diagnóstico etiológico se realiza a menudo con anamnesis, exploración física y estudios básicos. En ciertos casos, cuando no se halla la causa, se etiqueta de diarrea funcional, muchas veces sin cumplir los criterios establecidos.

Presentamos el caso de un paciente con diarrea de meses de evolución. Tras un estudio amplio, se descartaron las etiologías más frecuentes y se etiquetó de diarrea funcional. Tres meses después, presentó una masa cervical, cuya biopsia fue diagnóstica de cáncer medular de tiroides.

Se presentan unas recomendaciones para la evaluación sistemática de la diarrea crónica. El abordaje inicial incluiría: una buena anamnesis que recoja las características de la diarrea, síntomas acompañantes, entorno epidemiológico, antecedentes patológicos y de toma de laxantes; exploración física completa, con examen anorrectal incluido, hemograma y bioquímica básica. Además, el estudio de heces que incluya electrólitos (hiato aniónico fecal), leucocitos, sangre oculta, grasa y laxantes permite clasificar la diarrea en osmótica (hiato aniónico > 125 mOsm/kg), secretora (hiato aniónico < 50 mOsm/kg), inflamatoria o esteatorrea. Llegado este punto podremos tener el diagnóstico etiológico de la diarrea. Sin embargo, si no lo hemos alcanzado, las siguientes exploraciones deben realizarse de acuerdo con cada uno de los 4 tipos de diarrea descritos anteriormente.

Se necesita un abordaje sistemático para el diagnóstico etiológico de la diarrea crónica. El carcinoma medular de tiroides y otros síndromes endocrinos que pueden causar diarrea crónica son muy raros; sólo se debe solicitar la determinación de péptidos plasmáticos cuando la historia clínica, los hallazgos analíticos o los estudios radiológicos hagan pensar en uno de estos síndromes.

examination and simple tests. In some cases, when the etiology is not found, the syndrome is called functional diarrhea, even though established criteria are often not fulfilled.

We present the case of a patient with diarrhea for several months. The most common causes were ruled out through clinical history, physical examination, radiographic studies and laboratory tests, and the patient was diagnosed with functional diarrhea. Three months later, the patient presented a neck mass, and biopsy revealed medullary carcinoma of the thyroid.

A review of recommendations for the systematic evaluation of chronic diarrhea is presented. A general approach should include careful history taking characteristics of diarrhea (onset, associated symptoms, epidemiological factors, iatrogenic causes such as laxative ingestion), a thorough physical examination with special attention to the anorectal region, and routine laboratory tests (complete blood count and serum chemistry). In addition, stool analysis including electrolytes (fecal osmotic gap), leukocytes, fecal occult blood, excess stool fat and laxative screening can yield important objective information to classify the diarrhea as: osmotic (osmotic gaps > 125 mOsm/Kg), secretory (osmotic gaps < 50 mOsm/Kg), inflammatory or steatorrheic. At this point in the evaluation, a specific diagnosis may be made. However, if diagnosis is not reached further specific examinations should be performed for each of the 4 types of diarrhea described above.

A systematic approach to the evaluation of chronic diarrhea is warranted. Medullary thyroid carcinoma and other endocrine syndromes causing chronic diarrhea are very rare. Measurement of serum peptide concentrations should only be performed when clinical presentation and findings in stool or radiographic studies suggest this etiology.

## INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica, definida como la que dura más de 3-6 semanas<sup>1-4</sup>, es un síndrome relativamente frecuente, con una prevalencia entre el 3 y el 5% de la población<sup>1,2,4</sup>. En la tabla I se enumeran las causas principales según su patogenia. Ante un paciente con este síndrome, el estudio inicial debe incluir una buena anamnesis, una exploración física completa y unas pruebas complementarias iniciales adecuadamente orientadas según la sospecha sindrómica.

## CHRONIC DIARRHEA WITH UNCOMMON ETIOLOGY

Chronic diarrhea is a common syndrome. An etiological diagnosis is often reached through clinical history, physical

Correspondencia: Dr. R. Gil Borrás.  
Dr. Zamenhof, 31, 5.ª. 46008 Valencia. España.  
Correo electrónico: ragilbo@alumni.uv.es

Recibido el 25-6-2004; aceptado para su publicación el 21-9-2004.

En este momento, se puede tener ya el diagnóstico, o al menos una sospecha, y estaría indicado un ensayo terapéutico, como sería la retirada de un fármaco ante la sospecha de diarrea iatrogénica o la instauración de un tratamiento antibiótico en zonas con diarrea infecciosa frecuente<sup>2</sup>. En otras ocasiones, ante la ausencia de hallazgos patológicos y tras un seguimiento clínico adecuado, se puede etiquetar de diarrea funcional, para lo cual los criterios de Roma II son una ayuda inestimable<sup>5</sup>. Se muestra a continuación un caso clínico que ilustra la necesidad de un estudio exhaustivo para llegar al diagnóstico de causas poco frecuentes.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 67 años que consultó por un cuadro de 8 meses de evolución de diarrea con 5 a 8 deposiciones diarias, líquidas, marrónceas, que a veces flotaban, con lentería, fundamentalmente matutinas y sin otros productos patológicos. Había perdido 9 kg de peso y no presentaba astenia, pero sí anorexia leve. Refería dolor hipogástrico tipo retortijón ocasional no intenso y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y diverticulosis colónica.

La exploración física, hemograma, estudio bioquímico completo, con enzimas hepáticas y pancreáticas, hemostasia, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, hierro y ferritina, proteínas totales y albúmina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y hormona tirotrópica fueron normales. Se realizaron radiografía simple de abdomen, enema opaco, tránsito esofagogastrointestinal y tomografía computarizada abdominal, coprocultivos y estudio parasitológico que no mostraron alteraciones. En el estudio de heces no se observó almidón ni corpúsculos de grasa, aunque sí fibras musculares parcialmente digeridas. Se diagnosticó de diarrea funcional.

Tres meses después el paciente presentó una tumoración cervical. Una ecografía de cuello mostró una masa de 5 cm de diámetro que contactaba con el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, con alguna calcificación, junto a 2 adenopatías de unos 2 cm de diámetro con calcificaciones puntiformes en su interior. La punción-aspiración con aguja fina de la masa y las adenopatías fue diagnóstica de carcinoma medular de tiroides de células pequeñas y fusiformes. Los valores de calcitonina eran más de 15 veces el límite superior de la normalidad y la radiografía de tórax mostraba nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis. Se realizó una tiroidectomía total que confirmó el diagnóstico. Mejoró la diarrea, disminuyó el número de deposiciones y el paciente presentó un buen estado clínico general. En controles posteriores se observó progresión de la enfermedad, con crecimiento lento de adenopatías, aunque el paciente mantenía un relativo buen estado general.

### DISCUSIÓN

Ante un paciente con diarrea crónica, el paso básico e inicial es realizar una buena anamnesis que recoja las características de inicio de la diarrea, su duración, su contexto epidemiológico, las características y frecuencia de las heces, la presencia de dolor abdominal y sus características, la existencia de pérdida de peso, la presencia de factores desencadenantes o mitigantes, la toma de fármacos (incluidos laxantes de forma subrepticia o productos de herboristería) y una revisión por sistemas<sup>1-4</sup>. Además, se debe realizar una exploración física completa, sin olvidar un examen anorrectal, a fin de objetivar el tono y la contractilidad del esfínter anal, así como la presencia de masas, fístulas o abscesos<sup>2-4</sup>.

A todos los pacientes se les realizarán unos análisis de laboratorio básicos, que incluyan: hemograma para descartar anemia, leucocitosis (puede indicar inflamación), eosinofilia (en neoplasias, enfermedades alérgicas, enfermedades vasculares del colágeno, parásitos y colitis o

TABLA I. Causas de diarrea crónica

Diarrea osmótica
Laxantes osmóticos
Malabsorción de hidratos de carbono
Diarrea secretora
Toxinas bacterianas
Malabsorción de ácidos biliares
Enfermedad inflamatoria intestinal
Colitis microscópicas
Diverticulitis
Vasculitis
Fármacos y tóxicos
Alteraciones de la motilidad: posvagotomía, postsimpatectomía, neuropatía diabética autonómica, síndrome de intestino irritable (causa más frecuente)
Diarrea endocrina: hipertiroidismo, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, gastrinoma, VIPoma, somatostatina, síndrome carcinoide, cáncer medular de tiroides, mastocitosis
Tumores: cáncer de colon, linfoma
Diarrea inflamatoria
Enfermedad inflamatoria intestinal
Diverticulitis
Infecciones: colitis pseudomembranosa, infecciones bacterianas invasivas (tuberculosis, yersiniosis, etc.), infecciones víricas ulcerativas (citomegalovirus, herpes simples, etc.) e infecciones parasitarias invasivas (amebiasis, strongiloidiasis, etc.)
Colitis isquémicas
Colitis por irradiación
Tumores: cáncer de colon, linfoma
Esteatorrea
Malabsorción: enfermedades mucosas (celiaquía, enfermedad de Whipple), síndrome de intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano, isquemia mesentérica
Maladigestión: insuficiencia pancreática exocrina, concentración luminal inadecuada de ácidos biliares

gastroenteritis eosinofílica, etc.) y bioquímica para valoración de la función renal y el balance hidroelectrolítico, estado nutricional, enzimas hepáticas y disproteinemia<sup>1,2</sup>. Tras esta valoración inicial, será necesario realizar un análisis de heces para sangre oculta, leucocitos, grasa, coprocultivos y parásitos, pH, electrolitos, minerales y laxantes, con la recogida de heces de 48-72 h para un estudio más detallado, que nos oriente hacia las características de la diarrea. Éste nos permitirá clasificar la diarrea en 4 grandes grupos (fig. 1): osmótica, secretora, inflamatoria o esteatorrea. Se calculará el hiato aniónico fecal mediante la siguiente fórmula:  $290 - 2 \times ([Na] + [K])$ . En las diarreas osmóticas es mayor de 125 mOsm/kg y en las secretoras menor de 50 mOsm/kg<sup>2,4</sup>. Se objetivará el pH fecal, que indicará malabsorción de hidratos de carbono si es menor de 6 o 5,6, según autores<sup>2,4</sup>, y la presencia de sangre oculta en heces, que indicaría enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias o enfermedad celíaca<sup>2</sup>. La existencia de leucocitos en las heces irá a favor de la diarrea inflamatoria, y podrán objetivarse parásitos o huevos en el mismo examen microscópico<sup>2,4</sup>. Debe evaluarse la presencia de grasa en heces, con tinción Sudán o con medición directa<sup>1,2,4</sup>. El hallazgo de corpúsculos de grasa abundantes o más de 14 g/24 h de grasa indica malabsorción o mala digestión. Una concentración de grasa mayor del 8% apoya el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina<sup>2</sup>.

Si llegado este punto persiste la diarrea, sin encontrarse la causa, deben orientarse las exploraciones según el tipo de diarrea. Ante una diarrea osmótica no resuelta debemos saber que, si no está asociada con esteatorrea, la mayoría

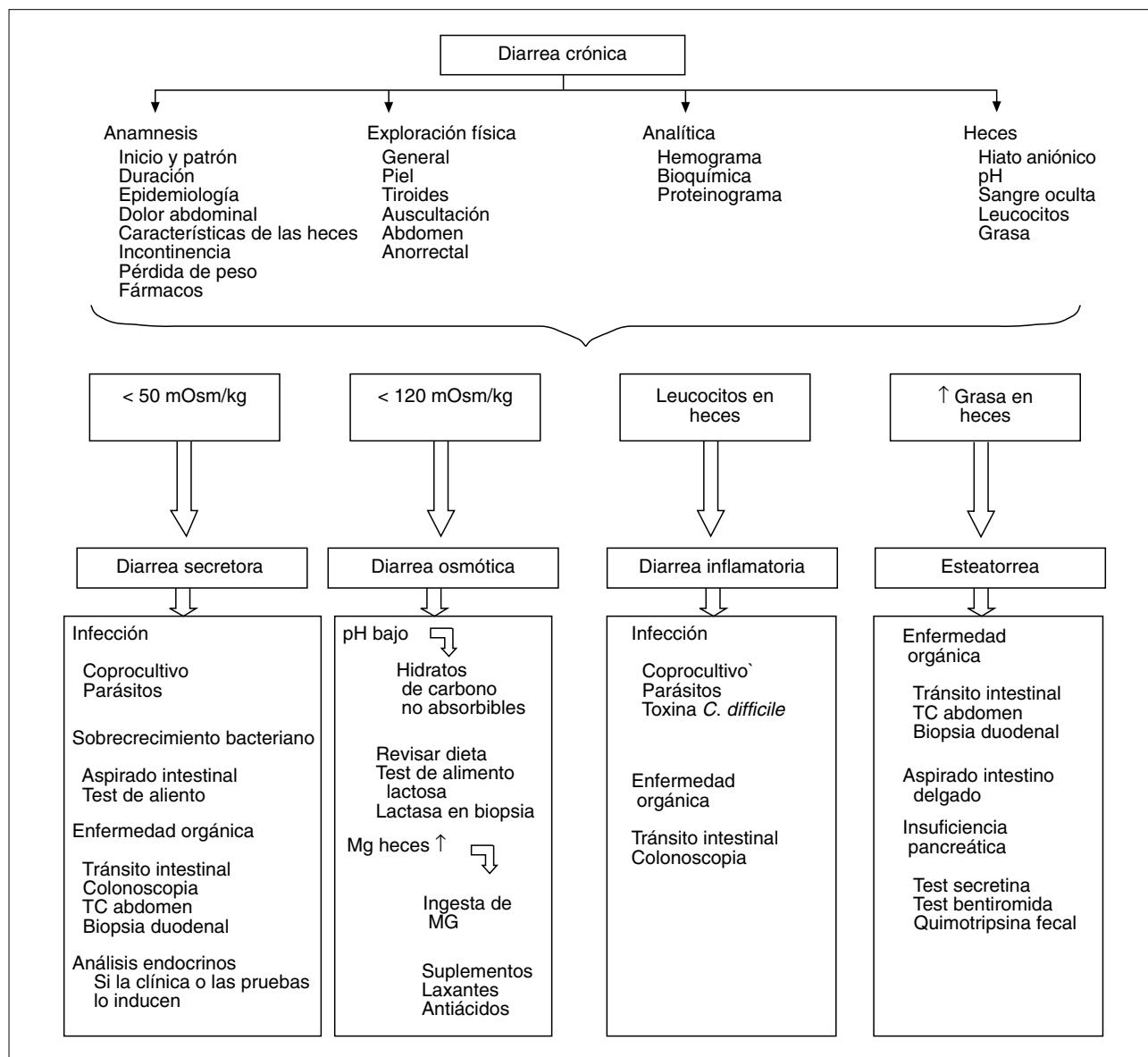


Fig. 1. Algoritmo del diagnóstico de la diarrea crónica. TC: tomografía computarizada.

está causada por la ingestión de hidratos de carbono no absorbibles o sales de magnesio (suplementos minerales, antiácidos o uso subrepticio de laxantes). Un pH fecal bajo ( $< 5,6$  o  $6$ ) indica malabsorción de hidratos de carbono, y una concentración alta de magnesio en heces indica la ingesta de éste<sup>2,4</sup>. Si se sospecha malabsorción de hidratos de carbono, debe realizarse una anamnesis dietética cuidadosa y puede usarse el test de aliento con lactosa o la medición de lactasa en una biopsia de la mucosa de intestino delgado<sup>2,4</sup>.

En pacientes con diarrea inflamatoria, que presenten leucocitos o sangre en las heces, se debe evaluar el intestino delgado con un tránsito y una sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsias colónicas. También debe realizarse un coprocultivo y la búsqueda de la toxina de *Clostridium difficile*<sup>2,4</sup>.

En los enfermos con esteatorrea debe efectuarse un tránsito completo para excluir problemas orgánicos, biopsia de intestino delgado y un aspirado de éste para cultivo cuantitativo. Debe confirmarse la existencia de insuficiencia pancreática exocrina con tests directos, como el de la secretina, o indirectos, como la medición de quimotripsina fecal o el test de bentiromida<sup>2,4</sup>.

En una diarrea crónica secretora debe excluirse la infección bacteriana, aunque raramente causa diarrea crónica, mediante coprocultivo. Debe realizarse estudio microscópico para valorar huevos y parásitos<sup>1,2,4</sup>. Puede usarse un aspirado de contenido intestinal para cultivo cuantitativo o test de aliento con glucosa o xilosa para establecer la presencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado<sup>2</sup>. Deben excluirse enfermedades estructurales con tránsito intestinal y sigmoidoscopia o colonoscopia, con

múltiples biopsias de la mucosa colónica, tomografía computarizada abdominal y biopsia endoscópica de la mucosa del intestino delgado proximal<sup>2,4</sup>.

También pueden causar este tipo de diarrea crónica varias neoplasias que la provocan por mediadores humorales, como es el caso que presentamos. Son los tumores endocrinos pancreáticos (gastrinomas, VIPomas, glucagonomas, somatostatinas y tumores endocrinos pancreáticos que secretan calcitonina), el carcinoma, el cáncer medular de tiroides (CMT) y la mastocitosis sistémica<sup>1-4,6</sup>. En general, las diarreas causadas por neoplasias neuroendocrinas son poco frecuentes: representan en su conjunto menos del 1% de todas las diarreas crónicas<sup>6</sup>. Por esta causa no se suelen considerar en el estudio diferencial, lo que lleva a un retraso diagnóstico, generalmente, de varios años<sup>6</sup>. La solicitud selectiva de péptidos plasmáticos como gastrina, calcitonina, péptido intestinal vasoactivo y somatostatina, así como excreción urinaria de 5-hidroxiindolacético, metanefrinas o histamina, y otras pruebas de función endocrina (hormona tirotrópica [TSH], tiroxina, hormona corticotropina [ACTH], parathormona [PTH]), deben realizarse sólo cuando la presentación clínica o hallazgos de otras exploraciones apunten a estas enfermedades endocrinas<sup>2,7</sup>.

El CMT, el caso que nos ocupa, es un tumor altamente maligno originado en las células C parafoliculares del tiroide, productoras de calcitonina<sup>6,8,9</sup>. Es muy raro, esporádico en el 60-80% de los casos y familiar hereditario en el 20-40%<sup>6,8,9</sup>. Su forma de presentación más frecuente es un nódulo tiroideo que gammagráficamente es frío<sup>6,9</sup>. El 50% de los pacientes con nódulo tiroideo palpable tienen ya metástasis ganglionares y, en el curso evolutivo, en el pulmón, hígado y hueso<sup>9</sup>. Sin embargo, la supervivencia a los 10 años es del 55 al 70%<sup>9</sup>. La diarrea es un síntoma común en el CMT (28-42%)<sup>6,10</sup>. Su mecanismo es el aumento de la motilidad intestinal, junto con la secreción hídrica y de electrolitos, inducida por diversos secretagogos<sup>6,8</sup>.

El arma más importante para establecer el diagnóstico del CMT es la sospecha clínica, ya que el retraso diagnóstico con frecuencia es mayor de 5 años<sup>6</sup>. El diagnóstico se basa en la ecografía, la punción-aspiración con aguja fina, que se recomienda ecodirigida, y la medición de las concentraciones de calcitonina (basales y tras la inyección de agentes estimulantes como la pentagastrina o el calcio), que es un marcador tumoral muy sensible y específico<sup>8-10</sup>.

En los casos hereditarios, la identificación de la mutación en el protooncogén RET, que se encuentra en más del 95% de los casos, es suficiente para establecer el diagnóstico<sup>6,9</sup>. Esta determinación debe realizarse en todos los pacientes con CMT.

El tratamiento de elección del CMT es la cirugía, con tiroidectomía total y limpieza ganglionar cervical bilateral<sup>9</sup>. El <sup>131</sup>I no es efectivo<sup>9</sup>. Los casos no operables pueden tratarse con radioterapia, quimioterapia (aunque el tumor casi no es sensible a ésta) o cirugía citorréductora. Como no suele ser posible la curación, el tratamiento contra el proceso tumoral es esencial para mejorar la supervivencia y la calidad de vida. La actuación sobre la diarrea debe ser frenar el exceso de hormona que la causa. En la mayoría de los pacientes la diarrea se controla con opiáceos, análogos de la somatostatina o agentes antidiarreicos convencionales. También puede responder a tratamientos dirigidos contra el tumor. Debe sustituirse la levotiroxina durante toda la vida<sup>8,10</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999; 116:1464-86.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116:1461-3.
3. Cano Martínez S. Guía de manejo de diarrea crónica. Disponible en: [www.fisterra.com/guias2/diarrea.htm](http://www.fisterra.com/guias2/diarrea.htm)
4. Schiller LR. Diarrhea. *Med Clin North Am*. 2000;84:1259-74.
5. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999; 45:37-42.
6. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis*. 1999;10: 156-72.
7. Landauer N, Gärtner R, Folwaczny C. A rare but endocrine cause of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:227-8.
8. Hanna FW, Ardill JE, Johnston CF, Cunningham RT, Curry WJ, et al. Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol*. 1994;153:275-81.
9. Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127:156-65.
10. Zamir D, Polychuck I, Leibovitz I, Reitblat T, Ben-Horin C, Gheorghiu D, et al. Diarrhea and hypokalemia as primary manifestations of medullary carcinoma of the thyroid. *Am J Med*. 2002;113:438-9.