

Colitis linfocítica en paciente con colitis ulcerosa. Caso clínico

CAMILA ESTAY^{1,a}, DANIELA SIMIAN^{2,b}, LILIAN FLORES^{3,b},
ANTONIO PIOTTANTE⁴, RODRIGO QUERA⁵

¹Universidad de Los Andes.

²Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

³Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aResidente Medicina Interna.

^bEnfermera.

Recibido el 12 de marzo de 2016, aceptado el 13 de junio de 2016.

Correspondencia a:

Rodrigo Quera Pino, Servicio Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Dirección: Estoril 450, Las Condes, Santiago, Chile. rquera@clc.cl

Lymphocytic colitis in a patient with ulcerative colitis. Report of one case

The relationship between Microscopic Colitis and Inflammatory Bowel Disease is unclear. However, when both are diagnosed they seem to be part of a broader spectrum of the same disease, more than just a coincidence. We report a 55 years old woman with Ulcerative Colitis limited to the rectum with complete clinical and endoscopic response to standard treatment and adequate surveillance for 13 years, who abandoned treatment and control. After eight years, she consulted for mild-to-moderate non-bloody diarrhea lasting several months. Colonoscopy and basic laboratory did not show any alterations. Nevertheless, random biopsies had a characteristic pattern compatible with Lymphocytic Colitis. After the first week of treatment with budesonide the patient was asymptomatic and still in clinical remission, with negative fecal calprotectin at 6 months' follow-up.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1088-1092)

Key words: Colitis, Lymphocytic; Colitis, Microscopic; Colitis, Ulcerative; Inflammatory Bowel Diseases.

La diarrea crónica es una patología frecuente que puede afectar a más de 5% de la población general¹. Entre las causas de diarrea crónica, 10 a 20% corresponde a la colitis microscópica (CM) la cual es más frecuente en mujeres entre la quinta y sexta década de la vida y cuya prevalencia alcanza en algunos estudios los 219 casos por 100.000 habitantes^{2,3}. Clínicamente, la CM se caracteriza por la presencia de deposiciones líquidas sin sangre y grados variables de asociación con dolor abdominal, baja de peso y urgencia fecal. Por lo general su curso es crónico con remisión y recaídas espontáneas, no tiene mayor riesgo de cáncer de colon y en la mayoría de los pacientes su curso es benigno en cuanto a necesidad de hospitalización o cirugía⁴. Además, se caracteriza por tener un estudio endoscópico normal (aunque existen pacientes en que se describen mínimas alteraciones como: eritema, edema de la mucosa, alteraciones de vasculatura de la submucosa y erosiones) y exámenes radiológicos sin alteraciones, siendo los hallazgos en la biopsia

el mayor elemento diagnóstico. Dentro de la CM se pueden diferenciar dos patrones histológicos característicos; la colitis colagenosa (CC) donde se describe una banda colagenosa subepitelial engrosada (> 10-20 um) asociada a aumento de linfocitos intraepiteliales > 7 por cada 100 células epiteliales y la colitis linfocítica (CL) cuando se objetivan >20 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales sin aumento de la banda de colágeno subepitelial^{3,5,6}.

En la literatura, se han publicado casos de pacientes que teniendo el diagnóstico de Colitis Ulcerosa (CU) o Enfermedad de Crohn (EC) han presentado una CM o al revés. La relación entre ambas entidades es poco clara, pero pareciera ser que la CM es más bien un extremo (más benigno) dentro del espectro de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y no que su presencia se deba exclusivamente a la casualidad. Nuestro objetivo es presentar un caso de una paciente que presentó inicialmente una CU y posteriormente debuto con una CL.

Caso clínico

Paciente género femenino, 55 años sin antecedentes mórbidos a excepción de una proctitis ulcerosa diagnosticada el año 1994. Inicialmente consultó por un cuadro de meses de evolución de dolor abdominal y deposiciones líquidas con mucosidades. En la colonoscopia se objetivó la presencia de compromiso inflamatorio continuo del recto con una mucosa friable y pequeñas erosiones cubiertas por fibrina (Subíndice Endoscópico Mayo 2). En las biopsias se apreciaron signos de inflamación aguda (criptitis y abscesos cripticos) y crónica reflejada como alteraciones estructurales de las criptas (acortamiento y ramificación de las glándulas asociadas a disminución de las células caliciformes). La paciente inició tratamiento con mesalazina oral (3 g/día) y rectal (supositorios de 500 mg/noche), con remisión clínica y endoscópica (curación de la mucosa) (colonoscopia 2007, Subíndice Endoscópico Mayo 0). Posteriormente, abandona tratamiento y control, manteniéndose asintomática hasta agosto de 2015 donde consulta por presentar desde hace un mes cuadro de malestar abdominal asociado a deposiciones líquidas una a dos veces al día sin sangre ni mucosidades.

No refería compromiso del estado general, fiebre, baja de peso, dolor abdominal y/o articular. Sin antecedentes de tabaquismo, transgresión alimentaria o uso de fármacos (específicamente antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, hormonas o antidepresivos). Se solicitaron exámenes de laboratorio que incluyó hemograma, VHS, PCR y perfil hepático, todos normales. Además, se solicitó serología para enfermedad celíaca con anticuerpos anti-transglutaminasa negativos e inmunoglobulina A en valores normales. Se realizó una colonoscopia completa donde sólo se apreciaron erosiones mínimas e inespecíficas en el recto (Figura 1). Se tomaron biopsias escalonadas de íleon, colon y recto en frascos separados las cuales fueron consistentes con el diagnóstico de CL dado la presencia de > 40 linfocitos/100 células epiteliales en las muestras obtenidas desde colon transverso a recto (Figura 2a). Además, se describieron alteraciones compatibles con CU (leve distorsión de arquitectura glandular, criptitis y microabscesos) exclusivamente en sigmoides y recto (Figura 2b). Se inició tratamiento con budesonida 9 mg/día, presentando una respuesta favorable a la semana de tratamiento con un des-

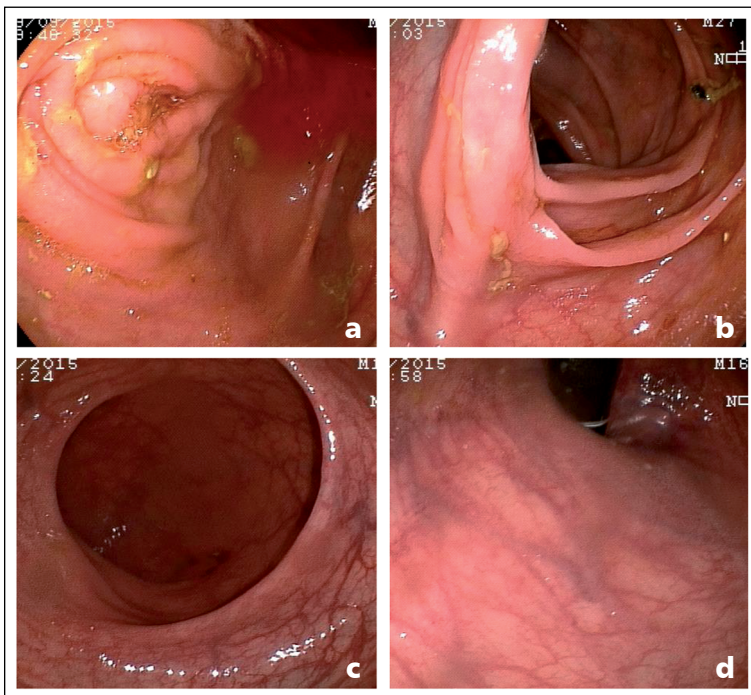


Figura 1. Colonoscopia realizada el 2015 que muestra ausencia de actividad inflamatoria por Colitis Ulcerosa, sólo se aprecian erosiones aisladas e inespecíficas a nivel del recto; **a:** orificio apendicular; **b:** colon; **c:** recto y **d:** recto en retrovisión.

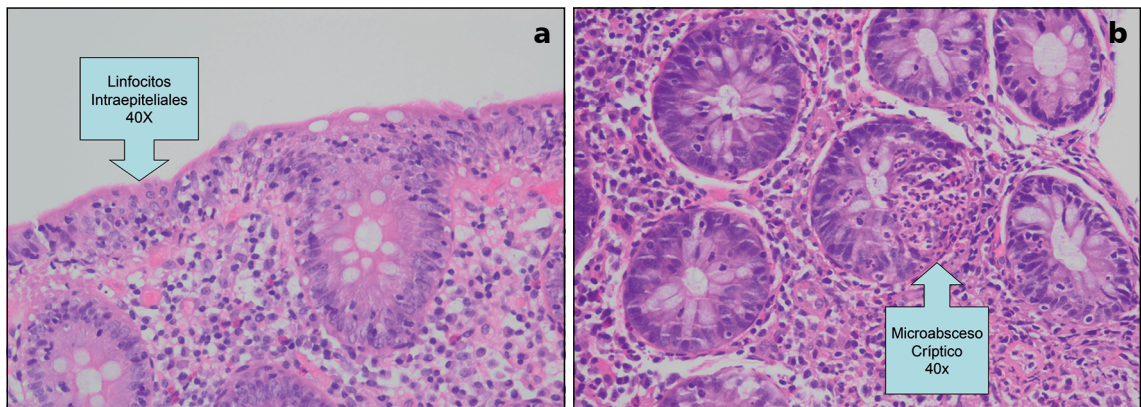


Figura 2. a: Mucosa colónica con numerosos linfocitos intraepiteliales en la superficie. El recuento es superior a 40 linfocitos por 100 enterocitos. La membrana basal subepitelial se aprecia de espesor conservado. Aumento 40X; **b:** Mucosa rectal. En el centro, esbozando un microabsceso criptico, se evidencia cripta comprometida por numerosos neutrófilos y necrosis epitelial. Aumento de 40X.

censo progresivo del fármaco hasta suspenderlo al tercer mes. Luego de 6 meses de seguimiento la paciente se ha mantenido asintomática (remisión clínica) y en control con calprotectina fecal dentro de rango normal.

Discusión

Aunque existen reportes en que la CU o EC precedieron a la CM y viceversa⁷⁻¹⁰, no hay evidencia que establezca cual es la relación entre ambas entidades. Sin embargo, la autoinmunidad parece cumplir un rol.

Hasta ahora, Jegadeesan R et al., han publicado la serie de casos más extensa en que seis pacientes con diagnóstico de CU presentaron en su evolución CL (cuatro pacientes) o CC (dos pacientes)¹⁰. Tanto en nuestra paciente como en esta serie de casos la mediana de tiempo de duración de la CU es prolongada (21 y 15 años, respectivamente). Además, tres pacientes tuvieron una reactivación de la CU sin factores determinantes para el cambio. En nuestro caso la paciente lleva 6 meses de seguimiento sin recaída de su CU, lo que se ha objetivado según evolución clínica y control con calprotectina fecal¹¹⁻¹³. Otra similitud con esta serie de casos es que todos los pacientes se encontraban en remisión de la CU. Nuestra paciente tenía el antecedente de remisión endoscópica desde el 2007 (último control colonoscópico) estando desde esa fecha sin tratamiento farmacológico. Por lo que

se ha planteado que dentro del espectro de la EII, la CM podría representar el extremo inactivo de la EII ya sea CU o EC¹⁰.

En relación a los casos publicados, es importante destacar que los cambios histológicos propios de cada patología no se sobreponen entre sí. Es decir, en aquellos pacientes en que la CM precedió a la EII, en las biopsias con inflamación activa no hubo hallazgos concomitantes de engrosamiento de la lámina colagenosa ni infiltrado linfocitario intraepitelial. De la misma forma en los pacientes en que la EII fue anterior a la CM, los informes histológicos no mostraron signos sugerentes de CU o EC activa⁷⁻¹⁰. Con respecto a nuestra paciente, a nivel de recto se encontró leve distorsión de la arquitectura glandular con criptitis y microabscesos cripticos lo que estarían en relación con actividad histológica de la CU. Aunque la presencia de criptitis y microabscesos cripticos han sido descritos en CM⁵, otros han mencionado que la arquitectura de las criptas está preservada en estos pacientes⁴ lo que apoyaría la presencia de ambas patologías en nuestro caso. A nivel molecular, el factor de transcripción nuclear-κB, es un marcador de inflamación y se encuentra activo tanto en CU como en CM, aunque en esta última no existe daño tisular, siendo el nexo entre ambas patologías¹⁴.

La evidencia es heterogénea con respecto a los factores que podrían estar asociados a un cambio en el comportamiento de la enfermedad. Con

respecto a la extensión de enfermedad, algunos autores han establecido que la relación entre CM y EII es más frecuente en aquellos pacientes con CU extensa, otros han señalado que la frecuencia es similar en los casos de colitis extensa o izquierda⁸⁻¹⁰. En nuestro conocimiento, este sería el primer caso descrito en que el compromiso inflamatorio inicial se encontraba limitado al recto (proctitis).

Aunque la etiología de la CM es desconocida y probablemente multifactorial, existen factores de riesgo establecidos como el hábito tabáquico (al igual que en EC; contrastando con su carácter protector para CU) y uso de fármacos específicamente antiinflamatorios no esteroideos (también se ha señalado como factor de riesgo en la EII), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la bomba de protones, estatinas y beta-bloqueadores^{4,6}. En nuestra paciente se preguntó en forma dirigida por el consumo habitual de estos medicamentos, lo cual fue descrito como consumo ocasional y sin temporalidad en relación a los síntomas. En pacientes con CM se ha descrito una fuerte asociación (hasta 60% en CL) con enfermedades autoinmune como: diabetes mellitus tipo I, artritis reumatoide, enfermedad celiaca o alteraciones tiroideas. Específicamente, en pacientes con enfermedad celiaca hasta 30% va a presentar alteraciones compatibles con CM en biopsias de colon⁶. En este caso, la paciente fue inicialmente estudiada en contexto del síndrome diarreico crónico por lo que se solicitó una endoscopia digestiva alta sin alteraciones y también se descartó la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa, clínicamente no había elementos para sospechar otra enfermedad autoinmune.

Al no existir un claro gatillante de la enfermedad, esta asociación parece encontrarse más dentro del espectro de evolución de una EII.

En nuestro caso, la paciente tuvo una respuesta favorable dentro de la primera semana de tratamiento y se ha mantenido asintomática a la fecha. El tratamiento de la CM con budesonida tiene un rango de remisión entre 77-96% y se ha demostrado que tiene más porcentaje de respuesta completa y menos recurrencia que el uso de mesalazina, loperamida, colestiramina entre otros^{4,6}. Sin embargo, debe considerarse que la recaída post suspensión del tratamiento puede ser de 26 a 82%, con un riesgo relativo de 2,73^{6,10,15}. En relación a CU, budesonida de liberación prolongada y local han demostrado ser efectivas en estos pacientes^{16,17}.

En nuestro paciente, se utilizó budesonida convencional por lo que la evolución favorable no se explica por el efecto sobre la CU.

En conclusión, la CM se presenta con síntomas gastrointestinales inespecíficos y su diagnóstico es a partir de cambios característicos en la biopsia. Es probable que no sea es una entidad clínica propiamente tal sino un patrón morfológico dentro del espectro de la EII. Es importante sospechar una progresión a una EII o un debut de una CM en aquellos pacientes que presenten un cambio en la manifestación clínica de su enfermedad de base. Sin embargo, no excluimos la posibilidad de que ambas patologías estén relacionadas sólo por casualidad.

Referencias

1. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 734-7.
2. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838-42.
3. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, García-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. *Gastroenterol Hepatol* 2015 Nov 20. pii: S0210-5705(15)00247-2. doi: 0.1016/j.gastrohep.2015.09.018. [Epub ahead of print].
4. Jauregui-Amezaga A, Vermeire S, Geboes K. Contemporary methods for the diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 47-61.
5. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-51.
6. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8804-10.
7. Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 435-8.
8. Aqel B, Bishop M, Krishna M, Cangemi J. Collagenous colitis evolving into ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48(12): 2323-7.
9. Haque M, Florin T. Progression of ulcerative colitis to collagenous colitis: chance, evolution or association? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1321.

10. Jegadeesan R, Liu X, Pagadala MR, Gutiérrez N, Butt M, Navaneethan U. Microscopic colitis: is it a spectrum of inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4252-6.
11. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5584-9.
12. Meuccia G, D'Incà R, Maieronb R, Orzesf N, Vecchid M, Visentinie D, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 191-5.
13. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: Calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(2): 483-95.
14. Andresen L, Jørgensen VL, Perner A, Hansen A, Eugen-Olsen J, Rask-Madsen J. Activation of nuclear factor kappaB in colonic mucosa from patients with collagenous and ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 503-9.
15. Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 235-41.
16. Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, et al. Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2015 Nov 16. pii: jjv208. [Epub ahead of print].
17. Lichtenstein GR Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 358-70.