

**Nuevas formas  
de colopatías  
inflamatorias.  
Las colitis  
microscópicas:  
colitis colágenas  
y linfocitarias**

Fermín Palma  
Académico de número de la  
Real Academia de Medicina  
de Granada

**E**stas colopatías microscópicas se manifiestan por una diarrea acuosa o hídrica sin anomalías macroscópicas bien definidas, asociadas a procesos autoinmunes, que pueden estar inducidos por ciertos medicamentos y microscópicamente caracterizadas por la presencia de una banda colágena sub-epitelial o de un aumento de los linfocitos intraepiteliales. En la fisiopatología puede intervenir un agente exterior responsable de lesiones iniciales, más o menos moderadas, pero seguida de una hiperactivación inmunitaria que sería la causa de su cronicidad. Para el diagnóstico es imperativo el estudio histopatológico, con biopsias múltiples en los diversos segmentos del colon.

Descrita sucesivamente por WEINSTEIN (1970), que la denominó «esprue colágeno», y posteriormente por LINDSTRÖM (1976); READ (1980), KINGHAM (1982) y últimamente por LAZENBY (1989) (1), quienes reagrupan la colitis colágena y la linfocitaria bajo el concepto de «colitis microscópica»; pacientes que sufren de diarreas acuosas o hídricas crónicas, sin anomalía endoscópica o radiológica, pero con lesiones y alteraciones microscópicas que las definen.

La lesión elemental en la colitis colágena está determinada por una banda de colágeno, en tanto que en la colitis linfocitaria será la infiltración de numerosos linfocitos intraepiteliales y con ausencia de banda de colágeno.

La presencia de esta banda colágena subepitelial debe ser distinguida de la fibrosis mucosa y submucosa de las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, de las colitis isquémicas, actínicas, y hasta de la fibrosis transparietal de la esclerodermia.

La banda colágena que distingue esta colopatía, lleva implícito un espesamiento de la membrana basal, al menos entre 15-20 micras ( $\mu\text{m}$ ) para afirmar el diagnóstico y evitar confusión, por ejemplo, con las anomalías constantes de los diabéticos (colagenosis subepitelial del colon en los pacientes diabéticos) (2). No habrá que olvidar que la banda colágena, a veces, es discontinua y que los cortes hay que realizarlos perfectamente perpendiculares al epitelio de la superficie, para la fiabilidad de las medidas, así como utilizar una tinción con el tricrómico de Masson.

Bajo el perfil de la inmunohistoquímica, la banda está compuesta principalmente de colágeno tipo I, II, III, VI y de tenascina. Esta composición corresponde generalmente a un proceso de reparación postinflamatoria por oposición a la colágena constitucional tipo IV, asociado a la «laminina» y «fibronectina».

tina», como evocando más que un aumento de la síntesis, un defecto de degradación.

Su distribución a lo largo del colon es muy desigual. TANAKA, MAZZOLENI y RIDDLE (3), encuentran biopsias positivas en el recto en el 27%, en relación con otras localizaciones más proximales del colon, donde confirman entre el 60 y 80%, siendo necesarias múltiples biopsias, tanto en el colon descendente y en el ceco-ascendente para obtener una sensibilidad del 100%.

La distribución, como vemos, es muy heterogénea sobre un mismo segmento del colon y según los tramos o partes del colon considerados.

ZINS, TRAMAIN y CARPENTER (4), han seleccionado 172 pacientes en un estudio retrospectivo con presencia de una banda colágena y han encontrado biopsias significativas en el recto (91%), en el colon sigmoideo (96%) y en el colon descendente (97%), y hasta en el ileon terminal (14%); a este respecto, una banda colágena patológica ha podido ponerse en evidencia en otros segmentos del tubo digestivo, como en la «gastritis colágena» asociada frecuentemente a colitis linfocitarias (5).

El aumento de los linfocitos intraepiteliales define, histológicamente, a esta forma de colitis microscópica. El número de linfocitos intraepiteliales deberá ser, al menos, igual o mayor al 20%, siendo lo normal en las células epiteliales inferior a 5%. Se trata de linfocitos T, CD3+, y en mayoría, linfocitos T citotóxicos/supresores, CD8+. Estos expresan el antígeno HML-1 específico de los linfocitos intestinales, así como el receptor  $\alpha\beta$ , siendo importante anotarlo, desde el punto de vista nosológico, puesto que este último difiere del  $\gamma\delta$  expresado por el infiltrado linfocitario de la enfermedad celiaca.

Tanto la colitis colágena como la linfocitaria tienen lesiones comunes histológicas, como la infiltración epitelial, de la mucosa y submucosa; ello viene a favor de una misma entidad nosológica, más que de dos afecciones, constituyendo la colitis linfocitaria la forma más precoz o más moderada que la colitis colágena, que sería más evolucionada, más resistente y tórpida en su evolución.

La frecuencia de la colitis colágena ha sido estimada entre el 0,5% y el 5% de todas las diarreas crónicas y entre el 1% y el 4% de las indicaciones de la colonoscopia.

En unos trabajos de nuestros compatriotas FERNÁNDEZ-BANARES, FORMÉ, ESTEVE ESPINOS, SALAS y VIVER (6 y 7), demuestran que la incidencia anual y la prevalencia por 100.000 habitantes es estimada, respectivamente, en 3, 4 y 10 pacientes para la colitis colágena, y de 3, 4 y 14,2 para la colitis linfocitaria.

Hay un predominio de sexo femenino (7 a 10), tratándose de pacientes de edad media.

Capítulo importante en las colitis microscópicas es la asociación con otras afecciones casi en el 40% de los casos (BOHR, et al.) (8). Sin duda alguna, se debe al papel que juega el proceso de la autoinmunidad en su fisiopatología. Entre las en-

fermedades que se asocian a la colitis colágena tenemos la colangitis esclerosante y la hepatitis autoinmune. Entre las afecciones que suelen asociarse tanto a la colitis colágena como a la colitis linfocitaria podemos citar, entre otras, a la poliartritis reumatoide, la uveítis, el síndrome de Sjögren, las tireopatías autoinmunes, la diabetes insulino dependiente, la cirrosis biliar primaria, la gastritis autoinmune, «CREST Syndrome»\*, la citopenia autoinmune, la intolerancia al gluten, y la atrofia primitiva de vellosidades ileales.

Factores ligados al huésped, a medicamentos (AINEs), ranitidina, cimetidina, Tardyferon, Tyclopidina (Tiklid), levodopa, etc.

Siempre se trataría, independientemente de las causas que venimos enumerando, de una hiperproducción de colágena por disregulación de los miofibroblastos pericripticos a continuación de una agresión inmunológica.

El mecanismo de la diarrea (hidrica, abundante, superior a 500 ml con un número entre 3-6 deposiciones al día, nocturnas sólo en el 30 % de casos, algunos con episodios de incontinencia, que sugiere un mecanismo de hipersecreción y que se acompaña de cólico o dolor abdominal) se debe a un aumento del mecanismo de la secreción, de iones, de cloruros, de prostaglandina E<sub>2</sub>, de hiperproducción de óxido nítrico (NO) superior a 100 veces y una discreta mala absorción de sales biliares, estando paralela la gravedad de la diarrea con el espesor de la banda de colágeno y el número de linfocitos intraepiteliales.

El examen biológico no va a ser más que de orientación. En las heces se puede observar una esteatorrea muy moderada inferior a 10 gr por día. También pueden encontrarse en las heces leucocitos (leucocitos fecales) en un 55%, en los casos de colitis colágena.

En otros casos se manifiesta una mala absorción de sales biliares hasta en un 40% de casos de colitis microscópica, así como un aumento de las cifras de Ig M circulantes.

Así mismo, los anticuerpos anticitoplasma de polinucleares neutrófilos se encuentran en un 50% de colitis colágenas y un 35% de las colitis linfocitarias (una tasa elevada de estos anticuerpos tendría un valor predictivo de no respuesta al tratamiento con bismuto) (9).

En las colitis microscópicas, tanto la enema opaca, como la colonoscopia son, por definición, normales. A lo sumo, ligero edema de la mucosa, quizá algo enrojecida y con cierta trama vascular alterada pero sin caracteres patológicos definidos y bien concretos.

El diagnóstico es histopatológico y las biopsias tienen que ser seriadas y en todos los tramos o segmentos del colon, o sea, «pancócicas y múltiples» en cada segmento del colon, por lo

(\*) Calcinosis subcutánea (C), síndrome de Raynaud (R), disfunción esofágica (E), esclerodactilia (S), telangiectasias (T).



que no puede limitarse la exploración a una simple rectosigmoidoscopia.

En su evolución hay que hacer constar que se trata de una afección crónica y que su forma evolutiva es intermitente y hasta caprichosa, existiendo casos de regresión clínica espontánea. El tratamiento de las colitis microscópicas, en el momento actual, es empírico, en razón de las características de la afección y la variabilidad de los síntomas. Los recursos terapéuticos más uniformemente empleados por los diversos autores que se han preocupado por este problema son, en primer lugar, la «sulfasalazina», utilizándola entre 2 y 3 meses a la dosis de 2-4 gramos/día y la «mesalazina», 5-ASA, con dosis de 4 mg/Kg/día. La mejoría ha sido satisfactoria, con la primera hasta el 35% y con la segunda, el 50%. Los corticosteroides utilizados por vía general son eficaces hasta en el 80% de los casos en dosis de 20 mg/día. Últimamente se prefiere la «budesonida», que parece más atractiva y con mejores resultados (10).

Las sales de bismuto (sub-salicilato) asociado al carbonato cálcico han obtenido el 92% de respuestas clínicas en 2 semanas, por término medio, y el 75% de respuestas histopatológica.

Estos buenos resultados conciernen también tanto a la colitis colágena, como a la colitis linfocitaria, y del mismo modo se encuentran en correlación con la ausencia de anticuerpos anticitoplasma de polinucleares neutrófilos.

No faltan casos tratados, y citados en la literatura, con los antibióticos; concretamente, con «metronidazol» y «eritromicina». Finalmente, el empleo de la «loperamida» y la «colestiramina» pueden ofrecer óptimos resultados. ◀

#### Referencias bibliográficas

1. LAZENBY, AJ.; YARDLEY, JH.; GIARDELLO, FM.; JESURUN, J., y BAYLESS, TM.: «Lymphocytic («microscopic colitis»): a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis». *Hum Patrol*, 1989. 20:18-28.
2. KANDEMIZ, UTAS, C.; GONEN, O.; PATIROHN, TE.; OZBAKIZ, O., y KELESTMUR, E.: «Colonic subepithelial collagenous thickening in diabetic patients». *Dis Colon Rectum*, 1995. 38:1.097-1.100.
3. TANAKA, M.; MAZZOLENI, C., y RIDDLE, RH.: «Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy». *Gut*, 1992. 33:65-70.
4. ZINS, BJ.; TREMANE, WJ., y CARPENTER, HA.: «Collagenous colitis: mucosal biopsies...». *Mayo Clin. Proc.*, 1995. 70:430-433.
5. GROISMAN, GM.; MEYERS, S., y HARPAZ, N.: «Collagenous gastritis associated with collagenous colitis». *J. Clin. Gastroenterol*, 1996. 22:134-137.
6. FERNÁNDEZ-BANARES, F.; FORMÉ, M.; ESTEVE, M.; ESPINOS, J.; SALAS, A., y VIVER, JM.: «Collagenous colitis and lymphocytic colitis: response to therapy and long term follow up». *Gastroenterology*, 1997. 112:A 15.
7. FERNÁNDEZ-BANARES, F.; FORMÉ, M.; ESTEVE, M.; ESPINOS, J.; SALAS, A., y VIVER, JM.: «Collagenous colitis and lymphocytic colitis: in Tarrasa, SPAIN: an epidemiological study», 1993-1996. *Gastroenterology*, 1997 112:A 15.
8. BOHR, J.; TYSK, C.; ABRAHAMSSON, H., y JÄRMEROT, C.: «Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients». *Gut*, 1996. 39:846-851.
9. FINE, KD., y LEE, EL.: «Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis». *Gastroenterology*, 1998. 114:29-36.
10. VAN GOSSUM, A.; SCHMIT, A., y PENY, MO.: «Oral budesonide for lymphocytic colitis». *Am. J. Gastroenterol*, 1998. 93:270.
11. PATENOTTE, A., et BIGARD, MA.: «Colites microscopiques: colitis collagène et lymphocytaire». *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gastroénerologie*, 9-061-A-50, 1999, 5pt.
12. PIMENTEL, RR.; ACHKAR, E., y BEDFORD, R.: «Collagenous colitis: a treatable disease with an elusive diagnosis». *Dig. Dis. Sci.*, 1995. 40:1.400-1.404.