

## Colitis eosinofílica y colitis linfocítica: ¿diferentes manifestaciones histológicas de un mismo proceso en pacientes con diarrea crónica?

Eosinophilic and lymphocytic colitis: different histological manifestations of a same process in a patients with chronic diarrhea

Fernando Arévalo <sup>1,2,3</sup>, Violeta Aragón <sup>4</sup>, Pedro Montes <sup>1,2</sup>, Teresa Perez Narrea <sup>1,2</sup>, Eduardo Monge <sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>4</sup> Hospital II Luis Negreiros Vega, EsSalud, Lima, Perú.

<sup>5</sup> Universidad Particular Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Recibido: 03/01/2012; Aceptado: 28/02/2013

### RESUMEN

**Objetivos:** 1) Determinar la prevalencia de incremento de eosinófilos en mucosa colónica en pacientes con colitis linfocítica (CL). 2) Determinar la coexistencia de colitis eosinofílica (CE) en pacientes con CL. **Materiales y métodos:** Las biopsias colónicas de pacientes adultos con diarrea crónica diagnosticados como CL en el hospital Daniel A. Carrión durante octubre 2009 a marzo 2012 fueron revisadas de forma independiente por 2 patólogos. Microscópicamente, se investigó y cuantificó la presencia de eosinófilos en mucosa colónica. **Resultados:** Se incluyeron 68 casos de CL, de los cuales 76,5% tuvieron eosinófilos elevados en la mucosa colónica y en 51,4% se pudo hacer el diagnóstico de CE según los criterios establecidos. **Conclusión:** Tres de cuatro pacientes con CL presentan eosinófilos elevados y 1 de cada 2 pacientes con CL cumple criterios para CE.

**Palabras clave:** Eosinófilos; Colitis linfocítica; Diarrea (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Objectives:** 1) To determine the prevalence of increased number of eosinophils in colonic mucosa of patients with lymphocytic colitis (LC). 2) To determine the coexistence of eosinophilic colitis (EC) in patients with lymphocytic colitis. **Materials and methods:** slides of adult patients with chronic diarrhea with diagnosis of LC were reviewed between October 2009 and March 2012. The number of eosinophils was quantified. **Results:** Sixty eight patients with LC were included. Elevated eosinophils were found in 76.5 and in 51.4% a diagnosis of EC was established. **Conclusion:** 3 out of 4 patients with LC had elevated eosinophils and 1 of 2 patients with LC had criteria for EC.

**Key words:** Eosinophils; Colitis, lymphocytic; Diarrhea (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La colitis linfocítica (CL) es una patología poco conocida en nuestro medio y aun no bien entendida. Se caracteriza por el incremento de linfocitos tipo T CD8 en el epitelio de superficie en pacientes que cursan con diarrea crónica <sup>(1,2)</sup>. Los linfocitos aparentemente dañarían el epitelio de superficie, disminuyendo la capacidad absorptiva de la mucosa colónica, produciendo diarrea <sup>(3)</sup>.

Las causas y mecanismos aun no están totalmente esclarecidos. Se ha demostrado una mayor prevalencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-A1 y HLA-DRW53 <sup>(4)</sup> en estos pacientes. Algunos trabajos han señalado asociación entre CL y consumo de medicamentos <sup>(5,6)</sup>, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o enfermedad celiaca <sup>(7)</sup>, posterior a infecciones virales <sup>(8)</sup> y alergia alimentaria <sup>(9)</sup>.

Todos estos hallazgos parecen indicar un estado de hipersensibilidad inmunológica en los pacientes con CL.

Los eosinófilos son células del sistema inmunológico que tienen una participación activa en procesos de hipersensibilidad tipo 1 (alérgicos). No son propios de la mucosa colónica, llegan a ella, después de iniciado un proceso inflamatorio, atraídos por diferentes quimosinas <sup>(10)</sup>.

En colon, el incremento patológico del número de eosinófilos se conoce como Colitis Eosinofílica (CE), pudiendo ser secundaria o primaria. Las causas secundarias <sup>(11)</sup> incluyen el consumo de fármacos; parásitos tipo helmintos como strongyloides o *enterobius vermicularis*, enfermedades autoinmunes como enfermedad de Crohn y alergia alimentaria, esto último se describe con más frecuencia en población pediátrica.

Citar como: Arévalo F, Aragón V, Montes P, Pérez Narrea T, Monge E. Colitis eosinofílica y colitis linfocítica: ¿diferentes manifestaciones histológicas de un mismo proceso en pacientes con diarrea crónica? Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(1):39-42.

Curiosamente algunos de los agentes descritos como desencadenantes de CE son los mismos que se mencionan para el desarrollo de CL, como puede verse líneas arriba.

No existen muchos trabajos que estudien la participación de los eosinófilos en CL, sin embargo en el estudio histopatológico rutinario de nuestros pacientes diagnosticados como CL, no es inusual encontrar numerosos eosinófilos, que habitualmente no son cuantificados.

El objetivo del presente trabajo es 1) determinar la prevalencia de incremento de eosinófilos en mucosa colónica en pacientes con colitis linfocítica y 2) determinar la coexistencia de colitis eosinofílica en pacientes con colitis linfocítica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados como CL en el hospital Daniel A. Carrión durante el período octubre 2009 a marzo 2012, cuya biopsia fuese tomada de colon transverso <sup>(11)</sup> y que endoscópicamente fuese informado como normal.

Se excluyeron pacientes que al examen histopatológico mostraran defectos técnicos que dificultaran la evaluación histológica, o que presentaran signos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colagenosa (membrana basal de un grosor mayor a las 10 micras) <sup>(12)</sup>, o que clínicamente presentaran estados inmunológicos alterados, inmunosupresión o cáncer. También se excluyeron aquellos que presentaron presencia de parásitos de patogenicidad probada en el examen de heces.

La reevaluación microscópica de los casos fue hecha por 2 patólogos de manera separada. Se definieron los siguientes criterios para el estudio histológico.

Colitis linfocítica: Se definió como caso de CL, cuando el estudio microscópico demostrara: a) el promedio del conteo de número de linfocitos intraepiteliales en 3 áreas fuese mayor o igual a 20 por cada 100 colonocitos <sup>(1,3)</sup>; b) cambios regenerativos en el epitelio de superficie c) ausencia de remodelación arquitectural en las criptas, ni engrosamiento de membrana basal.

Para el estudio histológico de los eosinófilos, se obtuvo el número promedio del conteo de eosinófilos en lámina propia en 3 campos de 40X (HPF). Se categorizaron los siguientes grupos:

- Número de eosinófilos normales en mucosa colónica: 0-8 HPF <sup>(13,14)</sup>.
- Número de eosinófilos elevados en mucosa colónica pero no lo suficiente para ser considerado CE. : 9 a 19 eosinófilos HPF.
- Colitis eosinofílica: mayor o igual a 20 eosinófilos HPF,

además se incluyó como criterio que los eosinófilos tuviesen una localización basal.

Las historias clínicas de los pacientes seleccionados fueron revisadas, investigándose antecedentes patológicos, alergias, consumos de medicamentos, exámenes parasitológicos y eosinófilos en el hemograma. La eosinofilia periférica se definió como valores por encima de 5%.

## RESULTADOS

Se incluyeron 68 casos de CL, 41 (60,2%) pacientes fueron mujeres, el promedio de edad fue de 54,7 años.

El número de casos de CL coexistentes con CE, corroborados en el estudio histológico, fue de 35 (51,4%) (Figura 1).

En 16 casos, los eosinófilos se encontraron dentro del rango normal, en 17 se encontraron elevados sin llegar al rango de CE (Tabla 1).

**Tabla 1.** Prevalencia de eosinófilos en mucosa colónica en pacientes con colitis linfocítica.

Eosinófilos por campo 40x	n	%
0-8	16	23,5
9-19	17	25,0
>20	35	51,4
Total	68	100,0

En 31 casos de CL, se realizó hemogramas completos, identificándose eosinofilia periférica en 9 de ellos (29%), seis de los cuales tenían colitis eosinofílica coexistente (Tabla 2).

**Tabla 2.** Eosinofilia periférica en pacientes con colitis linfocítica.

	Eosinofilia periférica	Normal	Total
Colitis eosinofílica asociada	6 (26 %)	17 (74%)	23
Sin colitis eosinofílica	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8
	9 (29%)	22 (70,1%)	31

En 15 pacientes se detectó consumo de los siguientes medicamentos: clonazepam (1) AINES (7), enalapril (3), pantoprazol (1), carbamacepina (1), antituberculosos (1), glibenclamida (1), metformina (1). En la mayoría no se detectó consumo habitual de fármacos.

En 39 pacientes, se realizó examen parasitológico, siendo este negativo en 27 casos (69%) y positivo en 12. Los parásitos no patógenos identificados fueron *entamoeba coli* (3), *blastocystis hominis* (4) y *endolimax nana* (5). En 11 de los 12 pacientes con parásitos

comensales presentaron elevación de eosinófilos en la mucosa colónica.

## DISCUSIÓN

La mayoría (76,5%) de pacientes con CL tuvieron eosinófilos elevados en la mucosa colónica, y en la mitad se pudo hacer el diagnóstico de CE según los criterios establecidos.

No hemos encontrado referencias de trabajos similares sobre la participación de eosinófilos en CL. La mayoría de textos reconocen que en algunos casos de colitis microscópica, pueden presentar incremento de eosinófilos, siendo esto más frecuente en colitis colagenosa que en CL<sup>(3)</sup>. Sin embargo la frecuencia de elevación de eosinófilos o coexistencia con CE aparentemente es desconocida.

Como se mencionó en la introducción, se reconocen varias causas secundarias de elevación de eosinófilos en mucosa colónica. En nuestros casos de CL, se excluyeron del estudio, todo paciente que presentara parásitos patógenos o signos de colitis colagenosa o enfermedad inflamatoria intestinal al examen microscópico, por lo que trabajamos, con el grupo en el que la elevación de eosinófilos pueda ser secundaria a la elevación de linfocitos intraepiteliales.

El incremento tisular de linfocitos y eosinófilos es característico de patologías de hipersensibilidad tipo 1 como el asma o la rinitis alérgica<sup>(10)</sup>. En este tipo de patologías de hipersensibilidad, los linfocitos T y eosinófilos interactúan constantemente.

Los linfocitos tipo TH2 liberan citoquinas como IL5, 4 y 13<sup>(10)</sup> que reclutan y activan a los eosinófilos, los cuales directa o a través de los mastocitos, liberan factores que actúan sobre el funcionamiento del órgano afectado. En la mucosa colónica, los eosinófilos liberarían factores como el MBP<sup>(10)</sup> que activan el sistema neuroendocrino

y estimulan la contracción del músculo liso, lo que finalmente desencadena cuadros de dolor abdominal y diarrea.

Consideramos que la elevación del número de eosinófilos en nuestros casos de CL probablemente refleje una respuesta de hipersensibilidad tipo 1 subyacente en estos pacientes con diarrea crónica, siendo este hallazgo hasta el momento poco estudiado.

En colitis linfocítica, se describe asociación a medicamentos como ranitidina, AINES, sinvastatina, carbamacepina<sup>(3,7)</sup>. Sólo un pequeño grupo de nuestros casos tuvieron antecedentes de medicación habitual; en ellos los AINES fueron los más frecuentes.

En la mayoría no se encontró ninguna causa específica, lo que deja abierta la posibilidad que el antígeno que desencadene el proceso inflamatorio pueda ser de origen alimentario. En un estudio del 2004<sup>(9)</sup>, se demostró marcadores diagnósticos sugestivos de alergia en pacientes con CL, como elevación de eosinófilos en la biopsia o metil histamina en orina, demostrándose alergia alimentaria a diferentes tipos de antígenos<sup>(15)</sup>.

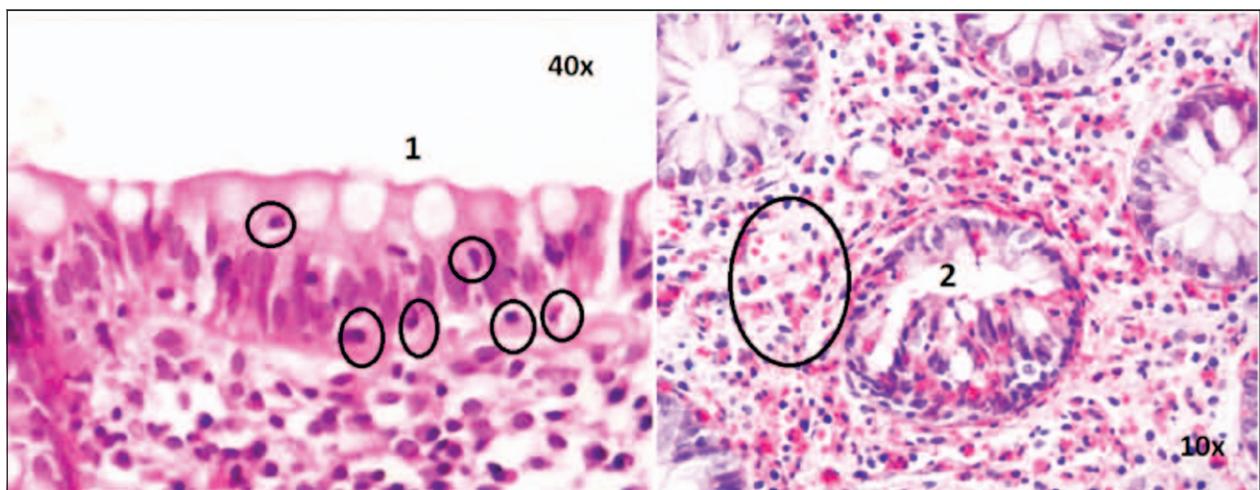
Se mencionan que cerca del 23% de pacientes con trastornos eosinofílicos gastrointestinales<sup>(11)</sup> no presentan eosinofilia periférica, en nuestros casos con coexistencia de colitis eosinofílica, la ausencia de eosinofilia periférica fue predominante (74%).

En conclusión nuestros resultados nos permiten decir que a) 76,4% casos de colitis linfocítica tienen eosinófilos elevados en la mucosa colónica; b) 51,4% de casos de colitis linfocítica coexisten con colitis eosinofílica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Odze RD, Greenson JK, Inflammatory disorders of the large intestine. In: Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract,

**Figura 1.** Hallazgos histológicos en un paciente con colitis linfocítica y eosinofílica. Elevación de linfocitos intraepiteliales (1) y eosinofilos (2) en paciente del estudio.



- and pancreas. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia; 2009. p. 383-6.
2. Padmanabhan V, Callas PW, Li SC, Trainer TD. [Histopathological features of the terminal ileum in lymphocytic and collagenous colitis: a study of 32 cases and review of literature](#). Mod Pathol. 2003;16(2):115-9.
  3. Fenoglio-Preiser CM. The non neoplastic colon: Microscopic colitis. In: Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG, editors. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. 3rd Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 843-8.
  4. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. [Microscopic colitis: a review](#). Am J Gastroenterol. 2002;97(4):794-802.
  5. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, Tremaine WJ, Sanborn WJ. [Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes](#). Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2829-33.
  6. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. [Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients](#). Gut. 2004;53(4):536-41.
  7. Pardi DS. [Microscopic colitis: un update](#). Inflamm Bowel Dis. 2004;10(6):860-70.
  8. Valle Mansilla JL, León Barúa R, Recavarren Arce S, Berendson Seminario R, Biber Poillevard M. [Colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica](#). Rev Gastroenterol Peru. 2002;22(4):275-8.
  9. Weidenhiller M, Müller S, Schwab D, Hahn EG, Raithel M, Winterkamp S. [Microscopic \(collagenous and lymphocytic\) colitis triggered by food allergy](#). Gut. 2005;54(2):312-3.
  10. Powell N, Walker MM, Talley NJ. [Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders](#). Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(3):146-56.
  11. Okpara N, Aswad B, Baffy G. [Eosinophilic colitis](#). World J Gastroenterol. 2009;15(24): 2975-9.
  12. Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM. [Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection](#). Hum Pathol. 1999;30(4):451-7.
  13. Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, Phillips A, Salvestrini C, Torrente F, et al. [Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(2):208-15.
  14. Mills Stacey E. Histology for pathologists. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
  15. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. [Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management](#). Therap Adv Gastroenterol. 2011;4(5):301-9.

#### Correspondencia:

Fernando Antonio Arévalo Suarez  
Bronzino 605-201, San Borja, Lima 41, Perú  
E-mail: [fer13013@hotmail.com](mailto:fer13013@hotmail.com)