

Colitis Microscópica: Patogénesis

Sixto Recavarren*, Rosemary Recavarren**, Claudia Recavarren***.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Colitis microscópica (CM) es el proceso inflamatorio crónico observado en biopsias del colon de pacientes con diarrea crónica acuosa. Se denomina microscópica porque el diagnóstico es histológico ya que las características microscópicas de la endoscopia del colon son normales. Incluye 2 patrones: Colitis microscópica Linfocítica y la Colitis microscópica Colagenosa.

La causa es desconocida y los mecanismos patógenos propuestos señalan un fenómeno inmunológico; de acuerdo a este concepto los autores del presente estudio suponemos que la infiltración linfocítica en la lámina propia podrían corresponder a linfocitos citotóxicos CD8 como ejecutores del daño tisular colónico.

OBJETIVOS: Probar la hipótesis de la patogénesis inmunológica de la CM.

MATERIAL Y MÉTODOS: 38 pacientes con diagnóstico de CM reclutados durante los 4 últimos años en el laboratorio de patología de la Clínica Ricardo Palma. Se seleccionaron 22 biopsias de colon con lesiones histológicas más severas, correspondientes a 17 pacientes, 5 de ellos tuvieron 2 biopsias en 2 sesiones colonoscópicas, las biopsias fueron fijadas en formol neutro. Y procesadas por el método de inclusión en parafina, tenidas con hematoxilina y eosina y tricrómica de Masson para tejido colágeno.

La inmunohistoquímica se hizo en secciones histológicas de 4 y 5 micras de espesor procesadas por el método de la Inmunoperoxidasa.

RESULTADOS: 19 biopsias correspondieron a CM Linfocítica y 3 a CM Colagenosa. El CM Linfocítica mostró linfocitosis intraepitelial, daño epitelial distrófico en las áreas de infiltración linfocítica, inflamación de la lámina propia con linfocitos y célula plasmática, membrana basal normal.

La CM Colagenosa mostró membrana basal engrosada por la presencia de una banda colágena, linfocitos Intra epitelial leve a moderado vacuolización y frecuente desprendimiento del epitelio cobertor. Los estudios de Inmunohistoquímica fueron positivos en las 22 biopsias estudiadas.

* Clínica Ricardo Palma. Lima Perú.

** University of Pittsburgh. Medical Center, Pitts. Pa. USA.

*** Mount Sinai Hospital. School of Medicine N. Y. N. Y. USA.

SUMMARY

INTRODUCTION: Microscopic colitis (MC) is a chronic inflammatory process observed in colon biopsies of patients with chronic aqueous diarrhea. It is called microscopic because diagnosis is determined by histological studies since the microscopic characteristics of the colon endoscopy are normal. Two patterns exist: Lymphocytic Microscopic Colitis and Collagenous Microscopic Colitis.

Etiology is unknown, and the proposed pathogenic mechanisms indicate an immunological phenomenon. Based on this, the authors of this study hypothesize that lymphocytic infiltration of the lamina propria could be related to cytotoxic lymphocytes CD8 as causative agents of colon tissue damage.

OBJECTIVES: Prove hypothesis of immunological pathogenesis of MC.

Apparatus and Methods: Thirty eight (38) patients with diagnosed MC were recruited for the last four years in the Pathology Laboratory at Ricardo Palma University. Twenty two (22) colon biopsies with the most severe histological lesions were selected. These biopsies were obtained from 17 patients: 5 patients had 2 biopsies in 2 colonoscopy sessions. Biopsies were fixed in neutral formaldehyde, processed through the paraffin inclusion method, and stained with hematoxiline-eosine and Masson trichromic to distinguish collagenous tissue.

Immunohistochemistry was conducted in 4- or 5-micron-thick histological sections processed through the immunoperoxidase method.

RESULTS: Nineteen (19) biopsies corresponded to Lymphocytic MC and 3 to Collagenous MC.

Lymphocytic MC showed intraepithelial lymphocytosis, dystrophic epithelial damage in the areas of lymphocytic infiltration, lamina propria inflammation with lymphocytes and plasma cells, and normal basement membrane.

Collagenous MC showed thickened basement membrane due to the presence of a collagenous band, mild to moderate intraepithelial lymphocytosis, vacuolization, and frequent detachment of protective epithelium. Twenty two (22) biopsies were positive in the immunohistochemical studies.

KEYWORDS: collagenous, lymphocytic microscopic colitis, pathogenesis

INTRODUCCIÓN

El término histopatológico, Colitis Microscópica (C.M.) fue acuñado en 1980 (1) para designar al proceso inflamatorio crónico observado en biopsias del colon de pacientes con diarrea acuosa crónica. Se denomina microscópica porque la macroscopía endoscópica y la imagenología revelan a la mucosa colónica de esos pacientes como normal.

La C.M. es sólo diagnosticable por estudios microscópicos e incluye a 2 patrones histopatológicos: la Colitis Microscópica Linfocítica y la Colitis Microscópica Colagenosa, que aunque poseen cuadro histopatológico similar se distinguen porque en la forma colagenosa se observa una banda de tejido colágeno sub-epitelial que engruesa significativamente la membrana basal.

La C.M. considerada inicialmente como entidad rara o de poca frecuencia, es una enfermedad relativamente común en algunos países (2)(3). Los patólogos son cada vez más solicitados en descartar o diagnosticar C.M. en las biopsias de pacientes de la tercera edad con síndrome diarreico crónico.

La causa de la C.M. es desconocida y los mecanismos patogénicos propuestos señalan a una respuesta inmune anómala de la mucosa colónica ante antígenos luminales provenientes de agentes infecciosos, alimenticios, medicamentosos, toxinas, ácidos biliares u otros desconocidos. Es pues el daño inmunogénico de la mucosa colónica el propuesto como el causante de C.M.

Concordante con esta propuesta, nosotros pensamos que la infiltración linfocítica observada en la lámina propia y en el epitelio colónico cobertor de pacientes con C.M. podrían corresponder a linfocitos citotóxicos CD8, los que participarían como ejecutores del daño tisular colónico.

Para probar esa hipótesis, en el presente trabajo utilizamos el método de la Inmunohistoquímica con marcadores para linfocitos citotóxicos CD8, obteniendo resultados que nos permiten proponer un mecanismo patogénico para la C.M.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el curso de los últimos 4 años 38 pacientes han recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Ricardo Palma el diagnóstico de C.M.

Para los objetivos del presente estudio, hemos seleccionado las biopsias colónicas con las lesiones histológicas más severas, bajo la premisa de que en ellas los mecanismos patogénicos propuestos serían más factibles de demostrarse. Así hemos seleccionado 22 biopsias correspondientes a 17 pacientes, 5 de ellos tuvieron 2 biopsias en 2 sesiones colonoscópicas.

Las biopsias fueron fijadas en formol neutro y procesadas rutinariamente por el método de la inclusión en parafina.

Secciones histológicas de 4 a 6 micras fueron teñidas con la coloración de hematoxilina-eosina y con la tricrómica de Masson para tejido colágeno.

Los estudios de Inmunohistoquímica se hicieron en secciones histológicas de 4 a 5 micras de espesor, montadas en láminas de vidrio polarizado y procesadas con el método de la Inmunoperoxidasa. Para detectar a los linfocitos citotóxicos CD8, utilizamos el anticuerpo monoclonal anti-CD8 (clona c8/144b-Dako) y el cromógeno Dab.

RESULTADOS

Los estudios histopatológicos mostraron el patrón usual de C.M., en sus 2 tipos:

- 1.- Colitis Microscópica Linfocítica
(daña preferentemente al epitelio colónico cobertor)
- 2.- Colitis Microscópica Colagenosa
(daña preferentemente la membrana basal del epitelio cobertor)

Las alteraciones estructurales observadas en cada forma de colitis microscópica son las siguientes:



Foto 1

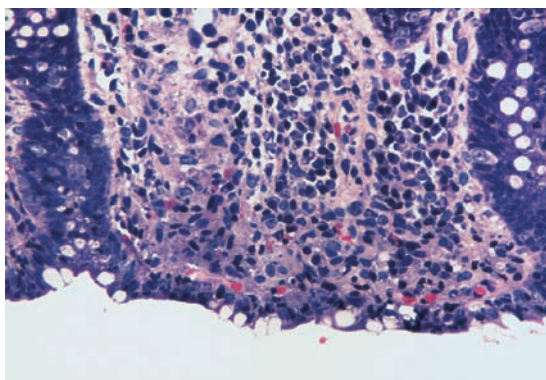


Foto 2

Colitis Microscópica Linfocítica (fotos 1 y 2)

- Linfocitosis intraepitelial (más de 20 linfocitos por cada 100 células del epitelio cobertor)
- Daño epitelial distrófico en las áreas de infiltración linfocítica: (acidofilia citoplasmática, picnosis y

- desarreglo nuclear, aplanamiento atrófico del epitelio cobertor y vacuolización citoplasmática)
- Inflamación de la lámina propia de la mucosa colónica con linfocitos predominantes, células plasmáticas, eosinófilos y escasos polimorfonucleares.
- Membrana basal de estructura y grosor normal (menor a 10 micras de espesor)

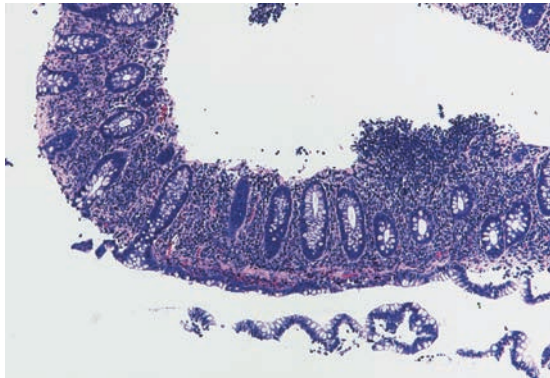


Foto 3

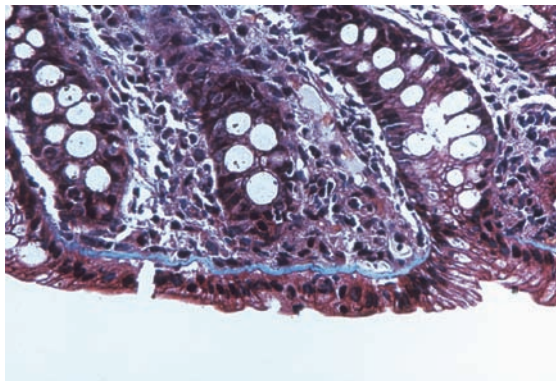


Foto 4

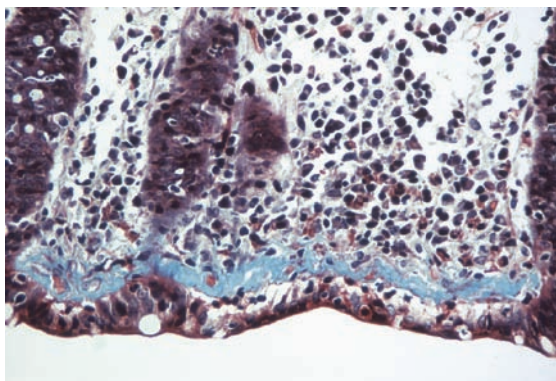


Foto 5

Colitis Microscópica Colagenosa (fotos 3-4 y 5)

- Membrana basal engrosada por aposición de banda colágena (mayor a 10 micras de espesor y trazo irregular de su borde inferior con atrapamiento de células inflamatorias)

- Linfocitosis intraepitelial de grado leve a moderado.
- Daño epitelial distrófico similar al de la Colitis Microscópica Linfocítica
- Inflamación de la lámina propia similar al de la Colitis Microscópica Linfocítica.
- Vacuolización y frecuente desprendimiento del epitelio cobertor.

En nuestra casuística, 19 biopsias correspondieron a Colitis Microscópica Linfocítica y 3 a Colitis Microscópica Colagenosa.

Debe comentarse que las biopsias estudiadas en el presente trabajo fueron seleccionadas por la severidad de las alteraciones histológicas presentes. Por ello, la infiltración linfocítica del epitelio cobertor fue severa en la variedad linfocítica, sobrepasando en mucho los 20 linfocitos por 100 células del epitelio cobertor (fotos 1 y 2) Del mismo modo los cambios distróficos con aplanamiento atrófico de ese epitelio, fue siempre severo (foto 1-2). El infiltrado inflamatorio de la lámina propia tuvo al linfocito como elemento predominante, acompañado de células plasmáticas y eosinófilos, (foto 2). En 12 de las 22 biopsias se observó polinucleares en grado leve en el infiltrado de la lámina propia y ocasionalmente dentro del epitelio cobertor o en las criptas colónicas.

Las 3 biopsias con Colitis Microscópica Colagenosa de nuestra serie mostraron a la hematoxilina-eosina y a la tricrómica de Masson marcado engrosamiento de la membrana basal subepitelial por aposición de tejido colágeno (fotos 3 - 5). El proceso inflamatorio del epitelio cobertor y de la lámina propia fue siempre significativo (foto 3) pero en general de menor grado que el de las biopsias con Colitis Microscópica Linfocítica. La vacuolización citoplasmática con desprendimiento del epitelio cobertor fue observada en las 3 biopsias de la serie (foto3)

Los resultados obtenidos por la Inmunohistoquímica (detección de linfocitos CD8 citotóxicos) fueron positiva en las 22 biopsias estudiadas. El grado de tinción de los linfocitos marcados fue siempre alto (2+ a 3+/3+) y el porcentaje de células marcadas fue de 50 a 70% en un tercio de los casos de 30 a 50% en otro tercio y menos del 30% en el otro tercio (foto5-6).

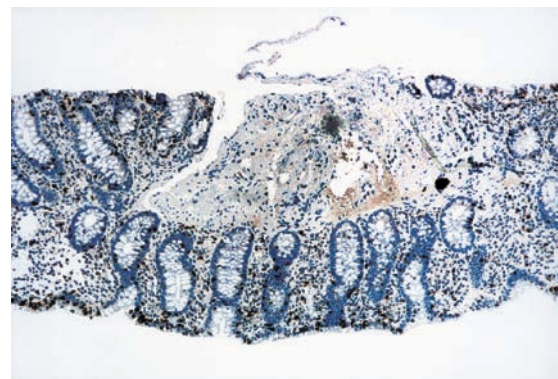


Foto 6

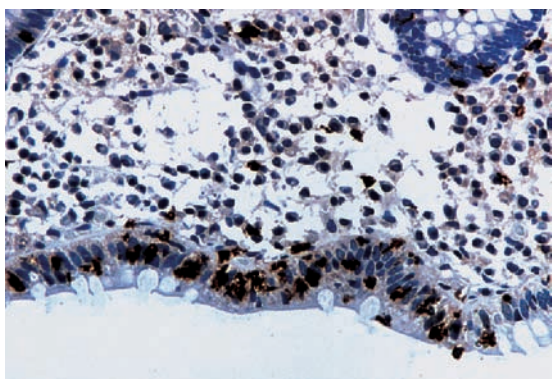


Foto 7

En las **fotografías 6 y 7** puede observarse a células linfoides con membrana citoplasmática intensamente marrón, correspondientes a linfocitos citotóxicos CD8, infiltrando severamente el epitelio de cubierta colónica, así como infiltrando la lámina propia de la mucosa colónica.

DISCUSIÓN

La C.M. tiene 30 años desde que fué descubierta en 1976. En ese año Lindstrom⁽⁴⁾ publicó el primer caso de C.M. de variedad colagenosa en una paciente con síndrome diarreico acuoso crónico. Cuatro años después en el 80, Read y col.⁽¹⁾ crearon el término Colitis Microscópica para designar al proceso inflamatorio crónico observado en pacientes con "diarrea crónica idiopática". En 1989 Lazenby y col.⁽⁵⁾ introducen el término Colitis Microscópica Linfocítica describiendo la histología del cuadro, la que solo ha recibido escasos adendos.

La C.M. es enfermedad relativamente nueva y de causa aún desconocida. Su asociación con enfermedades de reconocido mecanismo inmune, ha servido para postular que la C.M. se gesta por anormal o inadecuada respuesta inmune ante antígenos colónicos lumbinales. Enfermedades auto inmunes como la artritis reumatoide, la tiroiditis, la enfermedad de Sjögren, la escleroderma, se han descrito asociadas a la C.M.⁽⁶⁾ En este aspecto debe comentarse que la Enfermedad Celíaca, entidad de reconocido mecanismo inmune por antígeno exógeno, esta asociada a la colitis microscópica hasta en el 30% de los casos^{(7) (8)}.

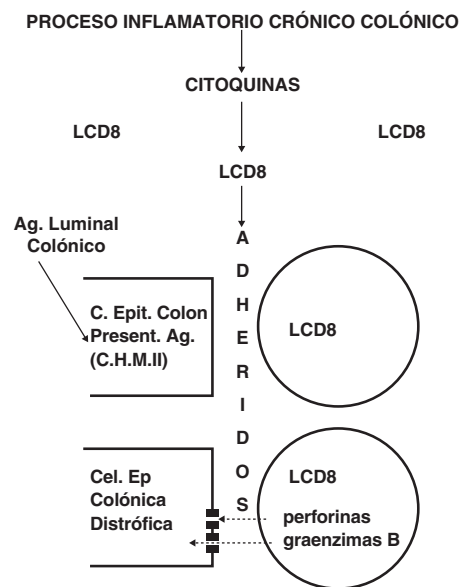
Establecer los mecanismos patogénicos ejecutores del daño estructural colónico arrojaría nuevas luces para un mejor entendimiento de esta enfermedad y ayudaría a diseñar esquemas terapéuticos aun inciertos.

En el presente trabajo se demuestra por estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos que los linfocitos injuriantes del epitelio cobertor colónico son linfocitos citotóxicos CD8. Se ha demostrado que estos linfocitos tienen reconocida acción deletérea en tejidos epiteliales⁽⁹⁾.

Hemos observado a los linfocitos agresores íntimamente adheridos a la célula epitelial colónica injuriada. Esa unión se produciría por el complejo de histocompatibilidad mayor II (HMC II), por el que la célula epitelial se convierte en célula presentadora de antígenos. Para ello los antígenos lumbinales colónicos se incorporarían al citosol epitelial induciéndola a la presentación de un antígeno al que el linfocito citotóxico

se uniría. Se ha probado que el linfocito secreta sustancias líticas denominadas perforinas, las que perforan la membrana citoplasmática de la célula epitelial agredida, esas perforaciones permiten la entrada de sustancias proteolíticas tipo graenzimas B, elaboradas también por el linfocito agresor, las que ejecutarían el daño estructural del epitelio cobertor (diagrama 1).

Diagrama 1 Propuesta Patógena para la Colitis Microscópica



Este mecanismo patogénico es el propuesto en el presente trabajo, en el que el daño fundamental de la enfermedad radica en los severos cambios distróficos del epitelio cobertor colónico, lo que alteraría la capacidad reabsortiva del agua y del ClNa contribuyendo a la producción de la diarrea acuosa característica de esta enfermedad⁽¹⁰⁾.

En la variedad colagenosa el engrosamiento de la membrana basal se debería a pobre fibrinolisis de la banda colágena o a mayor síntesis de colágeno y su aposición en el borde inferior en la membrana basal⁽¹¹⁾.

La variedad linfocítica y colagenosa de la CM. son muy similares histológicamente y se distinguen solo por el engrosamiento de la membrana basal en la última. Clínica y endoscópicamente estas dos formas de C.M. son indistinguibles. Por todo ello se ha propuesto que los dos tipos histológicos de C.M. son en realidad variedades de una misma enfermedad. Ello se ha reforzado con la observación de la transformación de una forma histológica en la otra, es decir C.M. Linfocítica que pasa a ser Colagenosa, o a la inversa⁽¹²⁾.

Recientemente se ha descrito una tercera forma histológica de C.M. nominada Colitis Microscópica Indeterminada⁽¹³⁾ en la que hay ausencia de las lesiones características de la C.M., quedando como único cambio histológico el proceso inflamatorio crónico de la lámina propia. Hay en efecto, pacientes con cuadro clínico y endoscópico de C.M. que solo presentan inflamación crónica de la lámina propia como único cambio estructural. Cabe plantear que en estos pacientes

podría ulteriormente desarrollarse el daño epitelial o el de la membrana basal típicos de la C.M. De no ser así, quedaría por establecer la relación de esta tercera forma histológica de C.M. con las 2 ya reconocidas.

Finalmente, es probable que la C.M. con histopatología fenotípica, obedezca en su conformación estructural a variados mecanismos patofisiológicos correspondientes también a variados agentes etiológicos. Para el caso de nuestra serie la significativa presencia de polimorfonucleares en el infiltrado celular de la mucosa colónica, señalaría a agentes bacterianos como importantes en la génesis de la C.M. en nuestro medio.

RESUMEN

La Colitis Microscópica (C.M.) afecta generalmente a pacientes adultos y se caracteriza por producir diarreas acuosas crónicas, con endoscopia e imagenología de caracteres normales.

La C.M. es sólo diagnosticable por estudios histológicos, los que presentan 2 variedades: la forma Linfocítica, que afecta primordialmente al epitelio cobertor colónico y la Colagenosa, que engruesa la membrana basal subepitelial.

La C.M. es de etiología desconocida y se ha señalado mecanismos inmunogénicos como los participantes en la génesis de esta enfermedad.

En el presente trabajo, se estudian biopsias colónicas de pacientes con C.M., por métodos histológicos y por el de la inmunohistoquímica. Se han obtenido resultados que sindicaron al linfocito citotóxico CD8, como al agresor del epitelio colónico cobertor con cambios estructurales severos que limitarían las funciones reabsorptivas del agua y del ClNa, contribuyendo al establecimiento de la diarrea acuosa características de esta enfermedad.

CORRESPONDENCIA

Dirección: Sixto Recavarren.
Clínica Ricardo Palma
Javier Prado Este 1066
San Isidro-Lima-Perú
Correo: sixtorec@terra.com.pe

Agradecimiento:
Dr. Raul León Barúa

REFERENCIAS

1. READ N.W. et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroent.* 1980; 78:264-271
2. FERNANDEZ- BANARES F, SALAS A, et. al. Incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis: a 5 year population-based study. *Am. J. of Gastroent* 1999; 94: 418-423.
3. OLESEN M, ERIKSON S. et al. Microscopic colitis: common diarrheal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden. *Gut* 2004; 53:346-350.
4. LINDSTRON, C.G. Collagenous colitis with watery diarrhea-a new entity? *Patholog. Europ.* 1976; 11: 87-89.
5. LAZENBY A.J., et. al. Lymphocytic (microscopic) colitis: a comprehensive histopathologic study with peculiar reference to collagenous colitis. *Hum. Path* 1989; 20:18-28.
6. PARDI D.S. SMYRK T C, TREMAINE WJ, et. al. Microscopic Colitis: a review *Am J. Gastroent* 2002; 97:794-802.
7. WOEBER R, OWEN D, FREEDMAN M. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Path.* 1990; 21:1092-1096.
8. BREEN EG, COUGHLAN G, CONNOLLY C.E. et. al. Coeliac-proctitis. *Scand J. Gastroent.* 1987; 22: 471-477.
9. BACH-NGA MD. Differential expresion of perforin and graenzima B in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Human. Path* 2003; 34:770-776.
10. PARDI. D.S. Microscopic colitis, An Update. *Inflama. Bowel Disease* 2004; 10:860-870.
11. MARIE E. R. MD. Microscopic colitis: pathological considerations changing dogma. *Journ. of Clinic Gastroent.* 2004; 38:18-26.
12. TAGKALIDIS P, BHATHAL P, GIBSON P. Microscopic colitis Review Article. *Jour. of Gastro and Hepat.* 2002; 17:236-248.
13. KITCHEN, P. A, et. al. Microscopic colitis: the tip of the iceberg? *European J. of Gastr and Hepat.* 2002; 14:1199-1204.