

TRABAJOS ORIGINALES

Cambios histológicos del íleon distal en diarrea crónica asociada con anemia megaloblástica

Elizabeth Ayala, Oscar Frisancho y Pedro Chacón Yupanqui.

RESUMEN

Este estudio evalúa los cambios histológicos del íleon distal en 13 pacientes con diarrea crónica asociada con Anemia Megaloblástica (AM). La edad promedio de los pacientes fue de 55.6 años (34-74), 7 fueron varones y 6 mujeres, todos tuvieron diagnóstico definido de AM y se recuperaron rápidamente con cianocobalamina y ácido fólico; en el seguimiento no se encontró otra causa asociada con diarrea crónica. Se ingresó al íleon distal con un colonoscopio y se tomaron biopsias dirigidas. Los hallazgos endoscópicos del íleon no fueron significativos, excepto leve palidez o mucosa levemente "despulida". Las láminas histológicas fueron revisadas, y se encontraron los siguientes cambios: infiltrado inflamatorio crónico 12 (92%), atrofia de las vellosidades intestinales: 8 (62%), erosiones en la superficie de las vellosidades: 6 (46%), ectasia leve de los conductillos linfáticos 6 (46%), aplanamiento de las células epiteliales de la vellosidad 5 (38%) y fibrosis focal: 5 (38%). Los pacientes con diarrea crónica asociada a AM presentan alteraciones importantes de la mucosa intestinal distal (íleon), cambios que probablemente también están presentes en los segmentos proximales; y podrían explicar no solo la diarrea crónica, sino la malabsorción observada en algunos pacientes. La respuesta rápida a la reposición de cobalamina y folatos indican el rol fundamental de estos elementos en la renovación intestinal.

PALABRAS CLAVE: anemia megaloblástica, diarrea crónica, ileitis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal

SUMMARY

Histological changes of the distal ileum were evaluated in thirteen (13) patients suffering from chronic diarrhea associated with Megaloblastic Anaemia (MA). The patients were seven (7) men and six (6) women with an average age of 55.6 (34-74). They were all diagnosed with MA and treated with cyanocobalamin and folic acid, which resulted in fast recovery. Follow up on the patients did not show any other cause related to chronic diarrhea. Biopsies from the distal ileum were taken by colonoscopy.

Endoscopy findings were not relevant except for a light paleness or slightly-rough mucosa. The following changes were found by examining the histological radiographies: chronic inflammatory infiltration 92% (12), intestinal villous atrophy 62% (8), erosions at villous surface 46% (6), slight ectasia of the lymphatics 46% (6), flattening of the epithelium cells of the villous 38% (5), and focal fibrosis 38% (5). The patients suffering chronic diarrhea associated with MA showed significant changes of the distal intestinal mucosa (ileum). Those changes are probably also in the surrounding area and could explain not only the chronic diarrhea, but the poor absorption observed on some of the patients. The quick response to cobalamins and folates treatment showed the important role of these elements in intestinal restoration.

KEY WORDS: megaloblastic anaemia, chronic diarrhea, ileitis, intestinal bacterial overgrowth

* Departamento del Aparato Digestivo y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" - EsSALUD (Lima - Perú)

INTRODUCCIÓN

En la evaluación de los pacientes con anemia megaloblástica (AM) habitualmente realizamos un estudio endoscópico alto para tomar biopsias de la mucosa gástrica fúndica. La evaluación microscópica de la mucosa fúndica nos permite definir si existe algún grado de atrofia relacionado con la "anemia perniciosa".

La atrofia de la mucosa fúndica implica la disminución de las células parietales y principales, con la consiguiente disminución de la secreción de ácido péptico. Si esta alteración se complementa con el hallazgo de anticuerpos anticélulas parietales y otros, se define como "gastritis tipo A". En nuestro medio aparentemente esta enfermedad autoinmune ("anemia perniciosa") es rara.

En nuestra práctica clínica hemos observado muchos pacientes con AM asociada con diarrea crónica; incluso algunos con malabsorción y severa caquexia, que se recuperaron espectacularmente con cianocobalamina y ácido fólico. El déficit de cobalamina y folatos se ha relacionado con malnutrición o sobrecrecimiento bacteriano intestinal alto (SOBIA) (1) (2).

En estas formas, creemos que es importante evaluar histológicamente los componentes de la mucosa intestinal (epitelio, la lámina propia, vellosidades) y analizar los cambios desde un punto de vista fisiopatológico.

En Lima, en pacientes con AM y diarrea crónica se han encontrado alteraciones del duodeno proximal, duodeno distal y yeyuno en 37.5%, 62.5% y 83.3% respectivamente (2).

Disponemos de poca información del estado del íleon distal en pacientes con AM y diarrea crónica, y esta fue la principal motivación por la que nos decidimos a realizar el presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue descriptivo y retrospectivo. Los pacientes fueron evaluados en el Servicio de Hospitalización del Departamento del Aparato Digestivo, del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" - EsSALUD, de la ciudad de Lima (Perú).

Todos los pacientes tenían diagnóstico bien definido de Anemia Megaloblástica, sustentado en la evaluación y los exámenes realizados por el Servicio de Hematología de nuestro hospital, e incluían la punción medular y biopsia ósea.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Diarrea crónica definida como 3 o más deposiciones líquidas durante más de 4 semanas.
- 2.- Pérdida de peso mayor al 5% del basal.
- 3.- Anemia macrocítica con cambios megaloblásticos en la médula ósea.
- 4.- Colonoscopia sin alteraciones significativas.

- 5.- Pacientes con evaluación ileal (endoscópica e histológica).
- 6.- Cese de la diarrea crónica con la terapia de hidroxocobalamina y ácido fólico.

Las biopsias del íleon distal se revisaron con la ayuda de un patólogo experimentado, y se estudiaron sistemáticamente las siguientes características: epitelio de cubierta de la vellosidad intestinal, epitelio glandular, corion mucoso y morfología de las vellosidades.

RESULTADOS

Se estudiaron 13 pacientes que se ajustaron estrictamente a los criterios de inclusión y exclusión. La edad promedio fue de 55.6 años con un rango de 34 a 74 años; en cuanto al género, 7 fueron del sexo masculino y 6 del femenino.

El cuadro clínico característico fue de diarrea crónica con o sin síndrome espumiforme, asociado a anemia megaloblástica. La evaluación endoscópica del íleon no demostró alteraciones objetivas significativas.

Las alteraciones histológicas, evaluando un solo parámetro fueron: infiltrado inflamatorio crónico (leve a severo) 12 (92%), atrofia de las vellosidades intestinales 8 (62%), erosiones en la superficie de las vellosidades 6 (46%), ectasia leve de los conductillos linfáticos 6 (46%), aplanamiento de las células epiteliales de la vellosidad 5 (38%), y fibrosis focal 5 (38%). Tabla I.

Tabla I

CAMBIOS HISTOLÓGICOS (UN PARÁMETRO)	N	%
Infiltrado inflamatorio crónico	12	92
Atrofia de vellosidades	8	61
Erosión de la superficie de la vellosidad	6	46
Ectasia Linfática	6	46
Aplanamiento de las células epiteliales	5	38
Fibrosis focal	5	38

Los pacientes en su mayoría mostraron dos o más cambios. Todos los pacientes con atrofia de vellosidades, presentaron infiltrado inflamatorio crónico; representando esta asociación la más frecuente (61% de los casos). Tabla II.

Los pacientes con aplanamiento de células epiteliales, erosión epitelial y fibrosis focal, también mostraron infiltrado inflamatorio crónico. En 4 pacientes (30%) no se demostraron alteraciones de las vellosidades y en 2 (15%) solamente encontramos un cambio histológico.

TABLA II. - CAMBIOS HISTOLÓGICOS HALLADOS EN LOS PACIENTES

Paciente	Infiltrado Inflamatorio Crónico	Atrofia de la Vellosidad	Erosión en la superficie de la vellosidad	Ectasia linfática	Aplanamiento de las células epiteliales	Fibrosis Focal
1	X			X	X	X
2	X			X		
3	X	X			X	
4				X		
5	X	X	X			X
6	X					
7	X	X	X			X
8	X	X	X	X	X	X
9	X	X	X		X	
10	X	X	X	X		X
11	X	X			X	
12	X	X		X		
13	X		X			

DISCUSIÓN

En los últimos tiempos ha renacido el interés por la evaluación intestinal de los pacientes con anemia megaloblástica asociada con diarrea crónica.

El intestino delgado humano es una de las vísceras con mayor velocidad de renovación celular, el recambio epitelial total se produce en menos de una semana; y para cumplir estos efectos es imprescindible sintetizar adecuadamente el ADN (2-3).

La cianocobalamina y el ácido fólico participan en la síntesis de un nucleótido pirimidínico denominado Timidina, fundamental en la estructura de las cadenas del ADN. Este rol clave, nos permite entender por qué el déficit de estos elementos afecta rápidamente a los tejidos con rápido recambio celular (3-4).

Los desórdenes de la maduración celular progresivamente originan sustanciales cambios estructurales. La alteración de las microvellosidades y el acortamiento de las vellosidades intestinales disminuyen el área absorptiva intestinal, y provocan mala absorción y diarrea (5) (6).

Hemos tenido pacientes sin anemia, moderados cambios de las constantes corpusculares y con deposiciones sueltas -o aún diarrea- que resolvieron totalmente sus molestias con hidroxocobalamina y ácido fólico; estas observaciones nos han llevado a proponer que las alteraciones intestinales precederían a la caída de hemoglobina.

En un estudio anterior se analizaron las alteraciones histológicas del duodeno proximal, duodeno distal y yeyuno, mostrando que son más frecuentes las anomalías estructurales en los segmentos más distales del intestino alto (2).

Las alteraciones intestinales se iniciarían en los segmentos más distales, en correspondencia con la mayor vulnerabilidad que tendrían las áreas con mayor cinética de recambio epitelial; en ese sentido hay que tener presente que la velocidad de recambio ileal es de 3 días y la de los segmentos más

proximales 5-6 días (7).

La frecuencia de alteraciones del íleon distal -en el presente trabajo- alcanzó el 92%, y superó a las reportadas en las áreas más proximales del intestino; nuestros hallazgos también podrían relacionarse a la fisiología de renovación intestinal.

Nuestro trabajo muestra que la mayoría de pacientes con AM asociada a cambios evacuatorios presentan alteraciones estructurales en el íleon distal, que explican la diarrea crónica y la mala absorción.

Las irregularidades ileales dificultan la absorción de la vitamina B12 (unida al Factor Intrínseco), y generan un círculo vicioso que intensifica el daño intestinal (5-6); en ese sentido la reposición de Vitamina B12 por vía oral no está indicada.

La presencia de Anemia Megaloblástica no asociada a gastritis autoinmune (tipo A) o a malnutrición, estaría relacionada a fenómenos de sobrecrecimiento bacteriano por las enterobacterias contaminantes del fecalismo ambiental (8).

La colonización persistente del intestino delgado, parece responder a fenómenos de adherencia bacteriana, interferencia con el clearance intestinal, alteración de la barrera ácida (hipoclorhidria), supresión de la flora intestinal habitual, etc. (8-9).

Las enterobacterias se unen a la vitamina B12 libre; también las pueden transformar en cobamidas, las que unidas al Factor Intrínseco bloquean los receptores ileales, interfiriendo con la absorción del resto de moléculas de vitamina B12 (10).

Las enterobacterias pueden alterar el borde en cepillo del epitelio, lo que afecta a la enzima folato-conjugasa e impide la absorción de los monoglutamatos (11).

En el glicocalix, existen glicoproteínas y abundancia de iones hidronio, el ácido fólico dentro de este microclima ácido, es convertido en una forma no ionizada para que ingrese a

través de la membrana celular fosfolipídica. La menor actividad enzimática de las ATPasas de la membrana celular induce un pH menos ácido en el glicocalix, lo que afecta la absorción del ácido fólico (12).

Finalmente, reiteramos que los cambios descritos en el presente trabajo, se complementan con los hallazgos descritos por otros autores (1) (2) (9) (13-18).

León Barúa en 1962, presentó varios pacientes con «síndrome espruíforme» y anemia macrocítica (13). Perea, el año de 1978 en Arequipa, encontró en niños asintomáticos alteraciones del intestino delgado que las denominó como «Ileoyejunitis inespecífica» (14).

Trabajos nacionales, demostraron que una proporción apreciable de sujetos asintomáticos de Lima albergaban enterobacterias en el intestino delgado alto: 20-25% versus 0% en países desarrollados (13-19). León Barúa relacionó estos hallazgos con la diarrea crónica y malabsorción que presentaron algunos pacientes, verificando mejoría con tetraciclina oral (20).

A partir de 1987, en varios centros hospitalarios de Lima, se observó un creciente número de pacientes con AM y diarrea crónica, en su mayoría (60%) sin riesgo para desarrollar este tipo de anemia (21-24). Una investigación multicéntrica mostró su relación con el SOBIA, y sugirió que la AM con síndrome espruíforme correspondería al Esprue Tropical de los anglosajones (2).

Nuestra propuesta la sintetizamos con el esquema de la pirámide SOBIA, en donde está dispuesta en la base el sobrecrecimiento bacteriano asintomático, continúa la «ileoyejunitis inespecífica», mas arriba la malabsorción subclínica, cercana a la cima la AM asociada a diarrea crónica, y finalmente en el vértice el Esprue Tropical (25).

Según nuestro criterio, la pirámide SOBIA unifica entidades -aparentemente distintas- que comparten el mismo mecanismo fisiopatogénico y responden a la misma acción terapéutica; en otras palabras, según nuestro criterio, conforman diferentes estadios de evolución de una misma enfermedad. La "enteropatía ambiental" descrita en 1983 por Fagundes-Neto en niños brasileños (26) guarda consonancia con nuestras observaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GARCIA CORCUERA L, ROCHA PJ, ALARCON OA, LA TORRE K, HERRERA CC, TORREBLANCA J, FERRANDIZ J, MENDOZA R, MERINO C. Sobreplabación bacteriana primaria del intestino delgado alto: una Variedad de Sprue Tropical. Libro Resúmenes Congreso Internacional Medicina Integral, Lima 1991:54-55.
- 2.- FRISANCHO O, ULLOA V, RUIZ W, GARCIA CORCUERA L, BUSSALLEU A, LIENDO G, HAZAN E, LLOSA L, TORREBLANCA J, FERRANDIZ J, MENDOZA R, CASTILLO J, PERALTA T, GOTUZZO E, CARRILLO C, RECAVARREN S, KRUMDIECK C. Anemia Megaloblastica asociada a diarrea cronica. Estudio prospectivo y multicentrico en Lima. Rev Gastroent Peru 1994; 14:189-195.
- 3.- ANSARIA. Nontropical and tropical duodenal mucosa. Am J Gastroenterol 2003;98:501-502.
- 4.- MATHAN MM, PONNIAH J, MATHAN VI. Epithelial cell renewal and turnover and relationship to morphologic abnormalities in jejunal mucosa in tropical sprue. Dig Dis Sci 1986; 31:586-592.
- 5.- FARTHING MJ. Tropical Malabsorption. Semin Gastrointest Dis 2002; 13:221-231
- 6.- CHANARIN I, DEACON R, LUMB M, et al. Cobalamin-folate interrelations: a critical review. Blood 1985; 66:479-489.
- 7.- EBERLEIN-GONSKA M, VON HERBAY A AND OTTO HF. Functional morphology of the small intestine. In: Caspary WF, editor. Structure and Function of the Small Intestine. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987: 7-62
- 8.- KING CE, TOSKES PP. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Gastroenterology 1979; 76:1035-1055.
- 9.- SALTZMAN JR, KOWDLEY KV, PEDROSA MC, et al. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. Gastroenterology 1994; 106: 615- 623.
- 10.- GORBACH SL, MITRA R, JACOBS B, et al. Bacterial contamination of the upper small bowel in tropical sprue. Lancet 1969; 1:74-77.
- 11.- LUCAS ML, MATHAN VI. Jejunal surface pH measurements in tropical sprue. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83:138-142.
- 12.- RAMAKRISHNA BS, MATHAN VI. Role of bacterial toxins, bile, and free fatty acids in colonic water malabsorption in tropical sprue. Dig Dis Sci 1987; 32:500-505.
- 13.- LEON BARUA R, LARREA P, DOMINGUEZ P, GASTELUMENDI R. Sprue y Síndrome Espruíforme. Revista Medica Peruana 1962; XXXI(331):15-28.
- 14.- PEREA V, FERNÁN ZEGARRA L, CRUZ V, BALLÓN R, PICOAGA J. Non-specific ileoyejunitis in Arequipa, Peru. Lancet 1978; II:550-2.
- 15.- BERRIOS J, BERENDSON R, YIA, et al. Microflora del intestino delgado. GEN 1976;31:117
- 16.- VIDAL L, YIA, LEÓN BARUA R. Microflora de la parte alta del intestino delgado en peruanos sanos. Acta Gastroent Lat Amer 1983; 13:163-9

- 17.- FARFAN G, LEON BARUA R, YI AUGUSTO, TELLO R. Estudio clínico y bacteriológico de 40 casos de diarrea crónica. V Libro de Resúmenes Congreso Panamericano de Infectología. Lima 1991:VI-22.
- 18.- RUIZ W, TOKESHI A. Anemia megaloblástica en un hospital general. Libro Resúmenes Congreso Medicina Interna, Lima 1988:84.
- 19.- BERENDSON R. Estudio de la microflora del intestino delgado. Tesis Bachiller, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1975
- 20.- LEÓN BARUA R, YI A, LUMBRERAS H, ALVAREZ H. El papel de la flora bacteriana intestinal en la patogenia de la diarrea crónica y la malabsorción y el efecto benéfico que sobre ellas ejercen las dosis bajas orales de oxitetraciclina. Tribuna Médica del Perú 1967; 4(167):12.
- 21.- FRISANCHO O, CEVALLOS N, SEAS M, CANALES O, TRYLESINSKI A, LIENDO G, ORREGO MD, NAVARRO J, CONTARDO C, ESPEJO H. Anemia megaloblástica en Lima. Incremento de su frecuencia? Libro Resúmenes Congreso Medicina Interna, Lima 1988:66.
- 22.- LESCANO J, PASTOR A, MENCHOLA W, RIVADENEYRA J. Anemia megaloblástica: perfil clínico y epidemiológico. Libro Resúmenes Congreso Medicina Interna, Lima 1988:67.
- 23.- CEVALLOS N, SEAS M, ORREGO MD, TRYLESINSKI A, LIENDO G, NAVARRO J, CONTARDO C, FRISANCHO O, ESPEJO H. Anemia megaloblástica: estudio clínico de 29 casos. Libro Resúmenes Congreso Medicina Interna, Lima 1988:79.
- 24.- RUIZ W, TOKESHI GS, PERALTA AT, PICHILINGUE P. Anemia megaloblástica y manifestaciones gastrointestinales en Lima: la punta del Iceberg? Rev Gastroent Peru 1989; 9:83-90.
- 25.- FRISANCHO O. Esprue tropical. Boletín Sociedad Peruana de Medicina Interna 1997; 10:30-35.
- 26.- FAGUNDES-NETO U, VIARO T, WEHBA J et al. Enteropatía tropical na infância. Uma síndrome decorrente da contaminação ambiental (Enteropatía Ambiental). J Ped (Rio de Janeiro) 1983; 54(6): 313-319.