

## Colitis colágena. Estudio clinicopatológico de 18 casos

I. de la Iglesia Fanjul<sup>a</sup>, M. R. de Castro Losa<sup>a</sup> y F. Izquierdo García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de León. León. España.

**Introducción.** La colitis colágena (CC) es una entidad poco frecuente y de buen pronóstico que desde un punto de vista clínico pertenece al grupo de las diarreas crónicas acuosas.

**Objetivo.** Analizar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de un grupo de 18 pacientes diagnosticados de CC, así como la respuesta al tratamiento.

**Material y métodos.** Se realiza un estudio retrospectivo de las biopsias endoscópicas de colon realizadas en el Hospital de León durante 5 años, seleccionándose las que cumplen los criterios histológicos de CC.

**Resultados.** Se obtiene un total de 18 casos con una incidencia de 1,25/10<sup>5</sup> habitantes/año. La edad media era de 66,7 años, sin encontrarse diferencias de sexo. El tiempo hasta el diagnóstico fue de 10 meses y existe una posible relación con la toma de antiinflamatorios no esteroideos (46%), lansoprazol (42,8%), tabaquismo (41,6%), así como con enfermedades autoinmunes (30,7%). Hubo respuesta favorable al tratamiento con mesalazina en 2 de los 3 pacientes tratados con ésta y los 2 pacientes tratados con budesonida evolucionaron de forma favorable.

**Conclusiones.** Es importante la toma de múltiples biopsias de colon ante un caso de diarrea crónica acuosa para realizar el diagnóstico de la CC, aun cuando la endoscopia sea normal. En la etiología pueden estar implicados ciertos fármacos y enfermedades autoinmunes.

**PALABRAS CLAVE:** colitis colágena, colonoscopia, diarrea crónica.

De la Iglesia Fanjul I, de Castro Losa MR, Izquierdo García F. Colitis colágena. Estudio clinicopatológico de 18 casos. *Rev Clin Esp.* 2007;207(8):394-8.

Collagenous colitis. Clinicopathological study of 18 cases

**Introduction.** Collagenous colitis (CC) is an uncommon disease with a favorable prognosis. It is included in the group of chronic watery diarrheas.

**Objective.** To study epidemiological and clinical characteristics of CC, as well as its course and response to the treatment.

**Material and methods.** This is a descriptive, retrospective study of the endoscopic colon biopsies performed in Hospital de León during 5 years. Those biopsies that fulfilled the histological criteria of CC were selected.

**Results.** A total of 18 cases with an incidence of 1.25/10<sup>5</sup> inhabitants/year was obtained. Mean age was 66.7 years. There was no difference between both genders. The period of time to diagnosis was long (10 months). A possible association with intake of some drugs, as non-steroidal antiinflammatory drugs (46%) and lansoprazole (42.8%), and smoking (41.6%), as well as autoimmune disease (30.7%) was found. There was a good response to the treatment with mesalazine in 2 of 3 patients who received this treatment. The clinical course was also favorable for the 2 patients treated with budesonide. **Conclusion.** It is important to take multiple biopsies of the colon in order to diagnose CC when there is a case of chronic watery diarrhea even when the colonoscopy is normal. Certain drugs and autoimmune diseases may be involved in the etiology.

**KEY WORDS:** collagenous colitis, colonoscopy, chronic diarrhea.

### Introducción

La colitis colágena (CC) es una entidad poco frecuente, descrita inicialmente por Lindström en 1976, de etiología desconocida que causa diarrea crónica acuosa y se diagnostica por las alteraciones histopa-

tológicas encontradas en las biopsias endoscópicas de mucosa de colon, siendo ésta macroscópicamente normal<sup>1-7</sup>.

Su patogenia permanece desconocida, aunque probablemente tiene un origen autoinmune<sup>1,3-10</sup> debido a la asociación de la CC con este tipo de enfermedades. También se ha asociado la CC con la exposición a ciertos fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y lansoprazol)<sup>1,3,4,9-14</sup> y con el tabaquismo<sup>10</sup>.

Clínicamente no suele cursar con afectación general relevante, ni se ha relacionado con enfermedad inflamatoria intestinal ni neoplásica<sup>2,7,10</sup>.

Se han ensayado diversos fármacos como opciones terapéuticas, y en la actualidad la mesalazina y la

Correspondencia: I. de la Iglesia Fanjul.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital de León.  
C/ Altos de Nava, s/n.  
24008 León. España.  
Correo electrónico: delaidoc@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 19 de marzo de 2007.

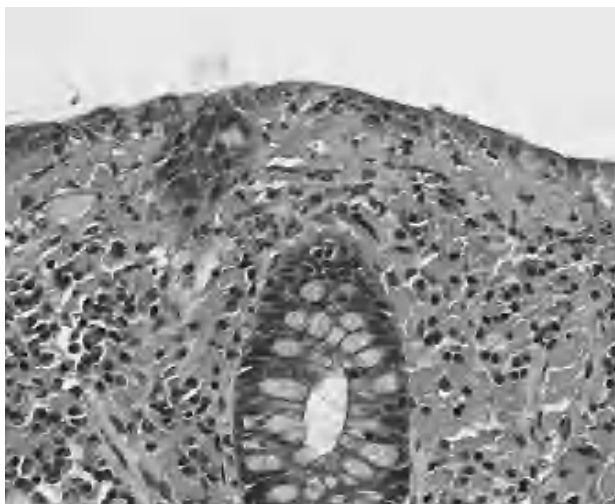


Fig. 1. Engrosamiento de la membrana basal con vasos, hematies y células inflamatorias (H-E. x200).

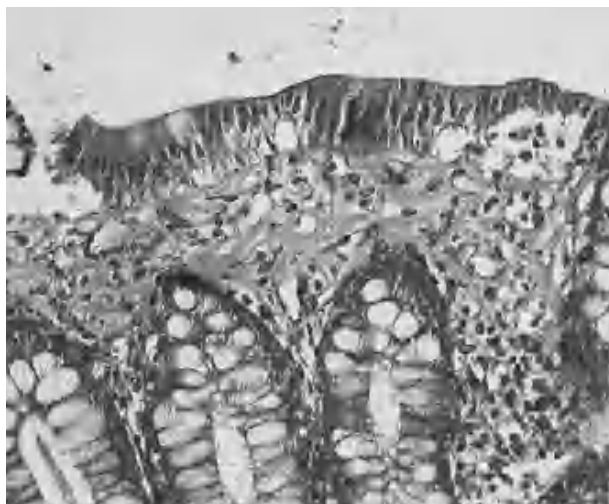


Fig. 2. Tinción característica azulverdosa del colágeno con la técnica del tricrómico de Masson (H-E. x200).

budesonida son los que han conseguido mejor respuesta.

El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas, epidemiológicas y endoscópicas de la CC, así como aproximarse al pronóstico e incidencia de esta entidad en nuestro medio.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes que cumplían criterios histológicos de CC a partir de la endoscopia practicada en el Hospital de León en el periodo comprendido entre el 1/1/1999 y el 31/12/2003. No disponemos en todos los casos de la información clínica completa ni del seguimiento de la enfermedad.

Todos los pacientes cumplían criterios clínicos e histológicos de CC<sup>6</sup>, como son la presencia de diarrea crónica acuosa con normalidad de la colonoscopia, aunque hasta un 20% de los casos tenía alteraciones inespecíficas en forma de eritema y edema leve localizados.

En relación a la histología se encontró:

1. Presencia de una banda colágena subepitelial con un grosor mayor de 10  $\mu$ .
2. Aumento de linfocitos intraepiteliales.
3. Existencia de un infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia constituido por células plasmáticas, linfocitos y algunos eosinófilos.
4. Presencia de lesión variable del epitelio de superficie, con aplanamiento y vacuolización de las células epiteliales, pérdida epitelial y mínima distorsión de la arquitectura de las criptas.

### Resultados

Se reunió un total de 18 casos de CC, lo que implica una incidencia anual de 1,25 casos por cada 100.000 habitantes para un área sanitaria de 360.000 habitantes. Las características epidemiológicas, analíticas y endoscópicas se reseñan en la tabla 1. La media de edad fue de 66,7 años con un rango de 44-81 años, y no se encontraron diferencias en relación al sexo (50% varones y 50% mujeres).

La clínica principal fue la diarrea crónica acuosa, siendo el periodo de tiempo medio hasta el diagnóstico de 10 meses, con un rango de 2 a 180 meses.

Se encontró exposición crónica a AINE en el 46,6% de los pacientes, toma habitual de lansoprazol en el 42,8% de los pacientes y antecedente de tabaquismo en el 41,6% de los casos. En el 30,7% de los pacientes se asociaban enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (caso 2), hipotiroidismo autoinmune (caso 5), gastritis crónica atrófica (caso 7) y espondilitis anquilopoyética (caso 16).

Todos los coprocultivos fueron negativos, así como los parámetros analíticos en los que disponíamos de esta información.

En la colonoscopia la mucosa intestinal no mostraba alteraciones, pero se encontró la presencia incidental de pólipos y/o divertículos en el 27,7% de los casos. La distribución más frecuente era pancolónica en 11 de los casos. De ellos, estaba localizada en colon derecho en 4 y en colon izquierdo en uno, mientras que en los dos casos restantes no estaba determinada.

En cuanto a los hallazgos histológicos (tabla 2), la membrana basal por debajo del epitelio intercriptal de superficie (criterio diagnóstico imprescindible de la enfermedad) oscilaba entre 15 y 50  $\mu$ ; en 14 de los casos era mayor de 20  $\mu$  (figs. 1 y 2). El infiltrado inflamatorio en lámina propia era de cuantía moderada en 17 de las biopsias y leve en una, estando constituido por linfocitos y células plasmáticas en 15, con escasa celularidad plasmática en los tres restantes. En todos los casos se encontraron eosinófilos, escasos en 10 pacientes y en mayor cuantía en los otros 8, si bien en tres de éstos sólo de forma focal. La inflamación aguda era escasa, con leucocitos polimorfonucleares aislados en 4 casos y un microabsceso críptico en uno. Se encontró permeación linfoide predominante del epitelio de superficie en todos los casos, acompañándose por eosinófilos en 12, por polinucleares en uno y por eosinófilos y polinucleares en otro, si bien siempre el componente predominante era el linfoide. En

TABLA 1  
**Características clínicas, epidemiológicas, analíticas y endoscópicas de la colitis colágena**

|    | Edad | Sexo | Tabaco | AI | AINE | Lansoprazol | Bioquímica | Coprocultivo | Meses hasta diagnóstico | Clínica: diarrea acuosa | Colonoscopia diarrea acuosa | Localización |
|----|------|------|--------|----|------|-------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1  | 66   | V    | S      | —  | N    | N           | Normal     | Negativo     | 6                       | S                       | Divertículos                | Colon dcho.  |
| 2  | 74   | M    | S      | S  | N    | S           | Normal     | Negativo     | 2                       | S                       | Divertículos y pólipos      | Todo         |
| 3  | 72   | V    | N      | N  | N    | N           | Normal     | Negativo     | 5                       | S                       | Inflamación colon y pólipos | Todo         |
| 4  | 60   | V    | N      | N  | N    | N           | Normal     | Negativo     | 3                       | S                       | Normal                      | —            |
| 5  | 81   | M    | N      | S  | N    | S           | Normal     | Negativo     | 15                      | S                       | Normal                      | Colon izdo.  |
| 6  | 65   | M    | N      | —  | S    | N           | Normal     | Negativo     | 5                       | S                       | Normal                      | —            |
| 7  | 68   | M    | —      | S  | N    | S           | Normal     | Negativo     | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |
| 8  | 50   | V    | —      | N  | N    | N           | Normal     | Negativo     | 180                     | S                       | Normal                      | Todo         |
| 9  | 44   | M    | S      | N  | S    | N           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |
| 10 | 75   | M    | —      | N  | S    | N           | —          | —            | 12                      | S                       | Divertículos                | Todo         |
| 11 | 79   | M    | —      | —  | S    | S           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Colon dcho.  |
| 12 | 70   | V    | S      | N  | S    | N           | —          | —            | 24                      | S                       | Divertículos                | Todo         |
| 13 | 83   | V    | N      | N  | —    | —           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Colon dcho.  |
| 14 | 77   | V    | N      | N  | N    | S           | —          | —            | —                       | S                       | Divertículos y pólipos      | Colon dcho.  |
| 15 | 81   | M    | N      | N  | S    | S           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |
| 16 | 48   | V    | —      | S  | —    | —           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |
| 17 | 54   | M    | S      | —  | S    | —           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |
| 18 | 54   | M    | —      | —  | —    | —           | —          | —            | —                       | S                       | Normal                      | Todo         |

AI: enfermedades autoinmunes; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; M: mujer; N: no; S: sí; V: varón; —: se desconoce.

ningún caso se encontraron células plasmáticas en el epitelio.

De los 5 pacientes de los que disponemos de seguimiento (tabla 3), tres fueron tratados con mesalazina entre 2 y 3 g/día durante un periodo entre 1 y 6 meses con respuesta favorable en dos de ellos, pero sin mejoría en el tercero, tras un mes de tratamiento. Los dos restantes recibieron como tratamiento 3 mg/día de budesonida durante 1 y 4 años con buena respuesta.

## Discusión

La CC es una entidad infrecuente con una incidencia anual entre 0,6-1,3/10<sup>5</sup> habitantes<sup>1,6</sup>. Únicamente existe un estudio con una incidencia notablemente mayor, de 5,2/100.000<sup>15</sup>. Nuestro estudio muestra una incidencia similar a la publicada y pese a que no está diseñado para calcular la incidencia, es válido para realizar una aproximación a ésta, ya que salvo el estudio de Agnarsdottir et al<sup>15</sup>, el resto de los datos de los que se dispone en la literatura corresponden a una casuística muy recortada.

Aunque en la mayoría de las series se encuentra un predominio femenino<sup>1-5,7,8,15-18</sup>, no se constató así en nuestro estudio, al igual que en la serie publicada con mayor número de casos<sup>10</sup>. Afecta principalmente a pacientes en la sexta década de la vida<sup>1-5,9,10,15-18</sup> y es la diarrea crónica acuosa la principal manifestación clínica de la enfermedad<sup>1-3,5-7</sup>, motivo por el cual se había solicitado colonoscopia a todos los pacientes de nuestro estudio. El tiempo medio hasta el diagnóstico de aproximadamente 10 meses (excluyendo rangos), coincide o es incluso inferior al encontrado en la literatura. Este retraso en el diagnóstico se puede explicar, ya que se trata de una

enfermedad que no cursa con afectación general y que tiene una evolución benigna<sup>2,6,7,10</sup>, aunque otra posible explicación es el hecho de que la CC no sea sospechada inicialmente en el diagnóstico diferencial de diarrea crónica acuosa.

Su patogenia permanece desconocida, si bien se ha sugerido una etiología autoinmune<sup>1,3-10</sup>, especialmente relacionada con enfermedades reumatológicas<sup>1,6,8,10</sup>, debido a la habitual presencia de este tipo de entidades en pacientes con CC y al predominio de los linfocitos en las zonas inflamadas de la mucosa del colon<sup>6</sup>. En nuestra serie, aunque se encontró la presencia de enfermedades autoinmunes, ésta no fue tan frecuente como cabría esperar. Asimismo, se ha asociado la CC con la toma previa de ciertos fármacos como AINE<sup>1,3,4,9-11</sup> y lansoprazol<sup>12-14</sup>, así como con el tabaquismo<sup>10</sup>. A estas exposiciones se les supone un mecanismo idiosincrásico. En nuestra serie pudimos comprobar estos hechos, especialmente en relación a la toma de AINE y lansoprazol.

La negatividad de los coprocultivos<sup>2,3,17</sup> y la ausencia de alteraciones analíticas<sup>10</sup> son constantes en todas las series y en nuestros pacientes.

El hallazgo macroscópico más común de la colonoscopia fue la normalidad de la mucosa, aunque puede existir cierto grado de eritema y fue frecuente la presencia de pólipos y/o divertículos, datos que coinciden con la bibliografía revisada<sup>1,3,5</sup>.

No hay acuerdo en la literatura sobre la localización más adecuada para realizar la biopsia de colon, aunque parece existir mayor rentabilidad en el colon derecho y/o transversal<sup>3,15,16,18</sup>. Nuestro estudio, aunque no demostrado específicamente, también muestra que los cambios histológicos tienden a ser ligeramente más relevantes en el colon derecho, pero la mayoría de

TABLA 2  
Hallazgos histológicos

| Caso | Grosor (μ) | Inflamación | Eosinófilos | Inflamación aguda       | Permeación epitelio |
|------|------------|-------------|-------------|-------------------------|---------------------|
| 1    | 20         | ++ L, P     | +           | -                       | L, E (escasos)      |
| 2    | 20         | ++ L        | +           | -                       | L                   |
| 3    | 15         | ++ L, P     | +           | -                       | L, polinucleares    |
| 4    | 35         | ++ L, P     | +           | +                       | L, E                |
| 5    | 20         | ++ L, P     | ++ focal    | 1 microabsceso críptico | L                   |
| 6    | 20         | ++ L, P     | +           | -                       | E (escasos), L      |
| 7    | 18         | ++ L        | ++          | +                       | E (escasos), L      |
| 8    | 20         | ++ L, P     | ++          | -                       | L, E                |
| 9    | 15         | ++ L, P     | ++ focal    | -                       | L, E                |
| 10   | 30         | + L, P      | ++          | -                       | L, E                |
| 11   | 15         | ++ L, P     | +           | -                       | L, E (escasos)      |
| 12   | 22         | ++ L, P     | +           | -                       | L                   |
| 13   | 20         | ++ L, P     | +           | -                       | L, E                |
| 14   | 20         | ++ L, P     | +           | +                       | L, E, polinucleares |
| 15   | 25         | + L, P      | ++          | -                       | L, E                |
| 16   | 20         | ++ L, P     | +           | -                       | L                   |
| 17   | 50         | + L         | ++ focal    | -                       | L, E                |
| 18   | 25         | ++ L, P     | ++          | -                       | L, E                |

(-) negativo; (+) leve; (++) moderado. E: eosinófilos; L: linfocitos; P: células plasmáticas.

casos presentan una afectación a lo largo de todo el intestino grueso. Sólo uno presentaba localización exclusiva de la enfermedad en el lado izquierdo. De los 5 casos en los que está registrada la evolución, en ninguno de ellos hubo progresión a enfermedad maligna ni enfermedad inflamatoria intestinal (EII), independientemente de la respuesta al tratamiento. Este dato es característico de la CC, por lo que la repetición de la colonoscopia no se considera necesaria en el seguimiento de los pacientes<sup>2</sup>.

Actualmente sigue sin estar clara la pauta de tratamiento y la duración del mismo, siendo la respuesta a éste variable<sup>5</sup>. Clásicamente, se ha considerado la mesalazina de elección a dosis de 2,4-4,8 g/día manteniéndose entre 6 semanas y 3 meses, momento en el que debería suspenderse<sup>4,6</sup>. Ante una recidiva, se recomienda tratamiento indefinido con la menor dosis posible que mantenga al paciente asintomático<sup>5,6</sup>. En nuestra serie, hubo mejoría en 2 de los 3 casos tratados con mesalazina. Asimismo, un fármaco de uso reciente en la CC es la budesonida, que en principio parece beneficioso por su efecto antiinflamatorio produciendo un descenso del infiltrado linfoplasmocitario, habiéndose descrito casos con respuesta favorable<sup>11,19</sup>. En nuestra serie, los 2 pacientes tratados con budesonida evolucionaron hacia la mejoría. De todas formas, la budesonida todavía precisa de estudios controlados para definir su utilidad exacta. Por otra parte, hay casos en los que al retirar los AINE se produce regresión de la enfermedad<sup>11</sup>.

Un inconveniente para el estudio de los fármacos empleados en el tratamiento es que las series existentes son limitadas y en ninguna de ellas existe comparación con placebo.

La serie que presentamos tiene las limitaciones de todos los estudios retrospectivos y la ausencia de parámetros analíticos completos y datos de tratamiento y evolución. Por otro lado, los datos de que disponemos en la literatura proceden de series cortas, siendo la nuestra una de las de mayor número de casos publicada en España.

Se puede concluir que la CC es una enfermedad infrecuente, de pronóstico favorable, que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica secretora, sin sangre, descartando previamente otras causas más frecuentes como la toma de fármacos, diabetes mellitus, enterotoxinas o alcoholismo. Es frecuente la asociación con enfermedades autoinmunes, lo que podría apoyar este origen de la enfermedad. Asimismo, puede existir relación entre la CC y la toma de ciertos fármacos, aunque sería deseable contar con más estudios y series más amplias para validar estos aspectos.

Por último, destacar la importancia de realizar biopsias múltiples en colon derecho e izquierdo, aun en los casos de visión endoscópica normal, para el diagnóstico de esta enfermedad.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Loffeld RJLF, Balk AT. Subepithelial collagen thickening in the colon: Report on a series of a 23 patients. *Digestion*. 1998;59:715-8.
- Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersøe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:493-5.
- De la Riva S, Betés HT, Duque JM, Angós R, Muñoz Navas MA. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: clinical and endoscopic findings. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000;92:86-91.

TABLA 3  
Tratamiento y evolución de la colitis colágena

| Casos                  | 1                             | 2                  | 5   | 7                    | 8                    |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|---|----------------------|----------------------|
| Tratamiento (vía oral) | Mesalazina 500 mg/6h          | Mesalazina 1 g/8 h | Mesalazina 1 g/12 h (1 mes)<br>500 mg/8 h (5 meses) | Budesonida 3 mg/24 h | Budesonida 3 mg/24 h |
| Duración               | 1 mes (no posterior revisión) | 5 meses            | 6 meses   | 1 año                | 4 años               |
| Evolución              | No mejoría                    | Favorable          | Favorable   | Favorable            | Favorable            |

4. Díaz Blasco J, García Valviberas R. Colitis colágena y linfocítica. *Med Clin.* 1997;108:791-6.
5. Mañas García MD, Salas Manzanedo V, Marchán Carranza E, Galiana Gómez del Pulgar J. Colitis colágena en paciente con artritis reumatoide. *Rev Clin Esp.* 2005;205: 464-7.
6. Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinos JC, Viver JM. Colitis colágena. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21:239-44.
7. Bermejo F, Moreira V, Redondo C, Martín Scapa MA, Gisbert JP, Defarges V, et al. Colitis colágena en España: aportación de otros nueve casos. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91: 93-8.
8. Ung K-A, Gillberg R, Kilander A, Abrahamson H. Role of bile acids. *Gut.* 2000;46:170-5.
9. Miquel Plaza J, López San Román A, del Pozo D, Peña E, Bermejo F, Baleriola I, et al. Curso evolutivo y respuesta al tratamiento de las colitis microscópicas. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:433-9.
10. Baert F, Wouters K, Haens GD, Hoang P, Naegels S, Heygere FD, et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut.* 1999;45:375-81.
11. Miquel Plaza J, Gil Grande LA, García Hoz F, Peña E, del Pozo D. Colitis colágena: una entidad con diversas opciones terapéuticas. *Rev Clin Esp.* 2000;200:602-4.
12. Macaigne G, Boivin JF, Simon P, Chagette C, Cheaib S, Deplus R. Lansoprazole-associated collagenous colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25: 1030.
13. Ranner M, Kirchgatterer A, Holling W, Knoflach P. Lansoprazole-associated collagenous colitis: a case report. *Z Gastroenterol.* 2005;43: 656-60.
14. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:164-6.
15. Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar K, Cariglia N, Birgisson S, Bjornsson S, et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1122-8.
16. Dietze O. Collagenous colitis: a practically orientated approach to diagnosis. *Advances in Anatomia Pathology.* 1999;6:327-31.
17. Cacoub P, Sbai A, Toan SV, Bellanger J, Hoang C, Godeau P, et al. La colite collagène. A propos d'une série de 11 cas. *Ann Med Interne.* 2001;152:299-303.
18. Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec Weinstein WM. Collagenous colitis: a study of distribution of morphological abnormalities and their histologic detection. *Hum Pathol.* 1999;30:451-7.
19. Delavire J, Savaga E, Dorta G, Blum A. Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion.* 1998;59:364-6.