

# COLITE COLAGENOSA: MELHORIA CLÍNICA E HISTOLÓGICA APÓS SULFASALAZINA E BETAMETASONA TÓPICA

MARGARIDA LUCAS, M. JOÃO PALHANO, AMÉLIA BAPTISTA, RUI M.M. VICTORINO, M. CARNEIRO DE MOURA

Serviços de Medicina II e Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

## RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 42 anos com oito anos de queixas de diarreia crónica aquosa em que as biópsias rectais permitiram estabelecer o diagnóstico de colite colagenosa com base na identificação de uma faixa espessada de colagénio na camada subepitelial da mucosa. Faz-se uma breve revisão dos conceitos actuais sobre a etiopatogenia da doença e chama-se a atenção para alguns problemas de diagnóstico, nomeadamente, a importância de se efectuarem biópsias do colon em casos de diarreia crónica com exames radiológicos e mucosa endoscopicamente normais. Descreve-se a ocorrência de melhoria clínica e histológica após terapêutica com Sulfasalazina e Betametasona tópica. Discutem-se os tratamentos que têm sido propostos, bem como as dificuldades de avaliação da resposta terapêutica.

## SUMMARY

**Collagenous colitis: Clinicopathological improvement after sulfasalazine and local steroid therapy**

We here by report a case of a 42 year-old white woman with an eight-year history of watery diarrhea where the rectal biopsies performed in endoscopically normal mucosa led to the diagnosis of collagenous colitis, characterized histologically by a thickening of the colonic subepithelial basement membrane. A brief review of the current etiopathogenic concepts of this entity is done and the importance of performing rectal biopsies in patients with unexplained diarrhea and normal appearing colon mucosa is stressed. A clinical improvement following therapy with Sulfasalazine and Betametasone enemas was found in this patient. We discuss the current views on the therapy and the difficulties of assessing responses to drugs in this condition.

## INTRODUÇÃO

A colite colagenosa é uma entidade rara que foi inicialmente descrita por Lindstrom em 1976<sup>1</sup>, tendo vindo a registar-se no entanto, um número crescente de casos na literatura<sup>2</sup>. Clinicamente, caracteriza-se por uma diarreia crónica aquosa em que os estudos radiológicos e endoscópicos do colon e intestino delgado são na sua maioria normais, e em que as biópsias do colon revelam uma faixa espessada de colagénio na camada subepitelial da mucosa. A causa do espessamento anormal desta faixa de colagénio é controversa tendo alguns autores proposto que a patogénese estaria relacionada com alterações nos fibroblastos que revestem as criptas<sup>3</sup>. Admite-se que a diarreia seja de natureza secretora uma vez que se mantém com o jejum e não está associada com um *gap osmótico* na análise das fezes. Em trabalhos recentes tem sido dada particular atenção ao eventual papel da autoimunidade na colite colagenosa<sup>4</sup>. Por outro lado, tem sido documentada, em número significativo de casos, resposta favorável à terapêutica com Prednisona e Sulfasalazina, apesar de vários autores descreverem casos pontuais de remissão espontânea.

Descrevemos o caso clínico de uma doente com colite colagenosa em que se observou uma resposta favorável à Betametasona tópica e Sulfasalazina.

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 42 anos, raça branca, com história de oito anos de diarreia aquosa, com quatro a dez

dejeções diárias, sem muco ou sangue. Nos períodos de agudização eram frequentes diarreia nocturna, episódios de incontinência de fezes, distensão abdominal e dor tipo moimha nos quadrantes direitos do abdómen; o volume das fezes oscilava entre 300-1800 cc. Apesar da diarreia não se tinham registado repercussões ponderais significativas ao longo dos oito anos. Fora observada por vários médicos, sendo os diversos clisteres opacos e exames rectossigmoidoscópicos considerados sempre normais, o que em conjunto com o quadro clínico levou ao diagnóstico de síndrome do colon irritable. As múltiplas dietas e terapêuticas instituídas, nomeadamente Loperamida, Metronidazol e Difenoxalato não tiveram qualquer efeito na diarreia. A doente negava o uso de laxantes.

O exame objectivo era inteiramente normal e a exaustiva investigação de possíveis etiologias para a diarreia foi negativa. Não havia alterações no hemograma e a VS era de 5 mm. As restantes investigações laboratoriais mostraram: creatinina 0.7 mg%; sódio 144 mEq/l; potássio 4.2 mEq/l; bicarbonato 20.2 mEq/l; albumina 4.6 g%; RA test e Waller Rose: negativos; o doseamento das imunoglobulinas séricas foi normal assim como as provas de função tiroideia e hepática. A pesquisa de anticorpos anti-tiroideus, anticélula parietal do estômago, antinuclear, antímúsculo liso e antimitocôndria foi negativa, sendo o anticorpo anti-reticulina fracamente positivo. As pesquisas nas fezes de sangue oculto e de ovos, quistos e parasitas foram negativas. O teste de tolerância à lactose foi normal. Nos aspirados jejunais não foi encontrada Giardia lamblia e a biópsia jejunal não revelou alterações. Numa prova de jejum efectuada durante 48 horas

verificou-se a persistência de diarreia. Os estudos radiológicos do estômago, duodeno, trânsito intestinal, clister opaco e tomografia axial computadorizada do abdômen foram normais. A rectossigmoidoscopia revelou mucosa sem alterações e nas biópsias, a espessura da mucosa era normal (Figs. 1A e 1B). A alteração mais importante consistia na existência, na região subepitelial, de uma faixa eosinófila homogênea cuja espessura variava entre 9 e 22  $\mu\text{m}$  e que era menos evidente no contorno das criptas. Esta faixa corava de vermelho com o método de Van Gieson e na coloração para a reticulina havia condensação das fibras demonstrando ser constituída por colagénio. A coloração para a substância amiloide com vermelho de Congo foi negativa. A existência de depósitos de imunoglobulinas foi excluída por técnica de imunoperoxidase indirecta utilizando soros monoclonais Dako anti IgA, IgG e IgM. As células do epitélio de superfície tinham vacuolização do citoplasma, pseudoestratificação nuclear e infiltração por linfocitos. Na lamina própria reconhecia-se moderada infiltração por plasmocitos e em menor número linfocitos e neutrófilos. No estudo ultraestrutural do material previamente incluído em parafina verificava-se um espessamento da lâmina basal subepitelial e uma faixa de aspecto fibrogranular onde se identificavam fibras de colagénio e alguns núcleos muito alterados correspondentes muito provavelmente a fibroblastos (Fig. 2).

Os dados clínicos e histológicos acima apresentados foram considerados consistentes com o diagnóstico de colite colagénica e foi iniciado tratamento com Sulfasalazina 3g/dia, não se tendo registado qualquer melhoria da diarreia ao fim de um mês de terapêutica. Foi então decidido associar-se Betametasona tópica na dose de 2 clisteres de retenção/dia durante duas semanas, verificando-se uma normalização do trânsito intestinal ao fim de dez dias de terapêutica, passando a doente a referir uma dejectação diária de fezes moldadas. Manteve-se a terapêutica com Sulfasalazina e seis meses

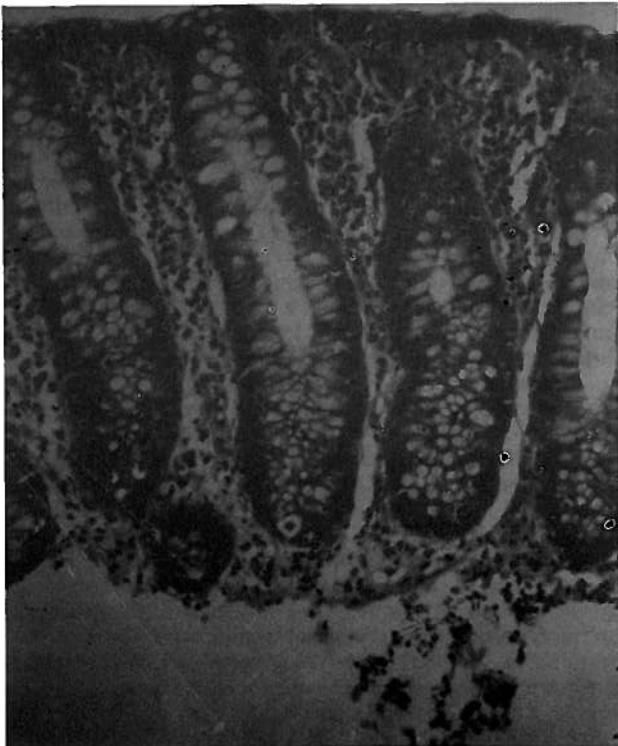


Fig. 1A — Mucosa do recto; faixa espessada subepitelial de colagénio (HE  $\times$  190).

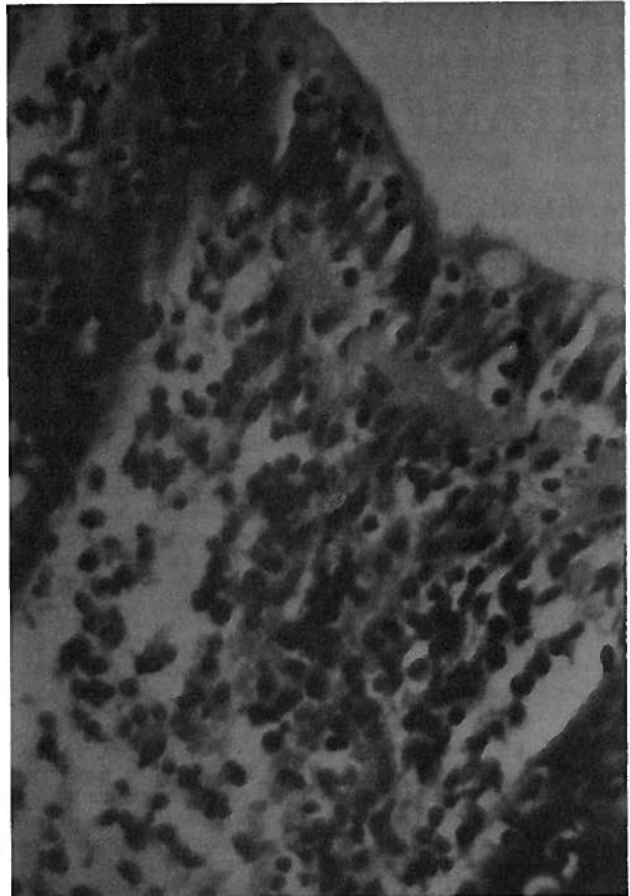


Fig. 1B — Detalhe da faixa de colagénio (HE  $\times$  300).

depois foram feitas novas biópsias verificando-se não só uma diminuição da espessura da camada de colagénio como uma regressão do processo inflamatório. Após dezoito meses de terapêutica com Sulfasalazina em que a doente se manteve sem diarreia e em que se registou um aumento de peso de cerca de 5 Kg, suspendeu-se o tratamento tendo um mês depois reaparecido diarreia de oito dejectões diárias e após quatro meses um novo exame rectossigmoidoscópico mostrou uma mucosa de aspecto normal e nas biópsias havia alterações do tipo das iniciais com faixa de colagénio subepitelial variando entre 6 e 13  $\mu\text{m}$ . Perante este resultado histo-

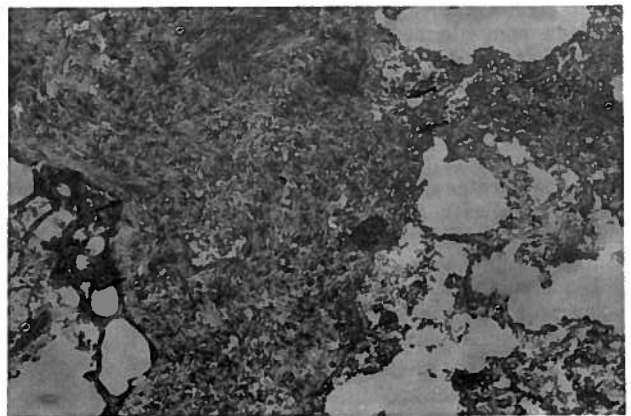


Fig. 2 — Aspecto ultraestrutural da faixa de colagénio mostrando aumento das fibras de colagénio com a periodicidade axial característica (ME  $\times$  7000).

patológico reiniciou-se a terapêutica com Sulfasalazina na dose de 3 g/dia, não se registando melhoria do quadro clínico após um mês de terapêutica, sendo então associados dois clísteres de Betametasona/dia, durante duas semanas, verificando-se desaparecimento da diarreia em cerca de uma semana. A doente mantém-se actualmente sem diarreia, dois anos após este episódio, continuando terapêutica com Sulfasalazina, 2g/dia.

## DISCUSSÃO

Descrevemos o caso clínico de uma doente com história de diarreia crónica aquosa em que os exames complementares de diagnóstico (radiológicos e endoscópicos) na altura em que a doente nos foi referenciada foram normais. O diagnóstico de colite colagenosa baseou-se na presença em biópsias rectais feitas em mucosa endoscopicamente normal, de uma faixa de colagénio na zona subepitelial da mucosa. Um dos aspectos que nos parece importante ressaltar neste artigo é a necessidade de se efectuarem biópsias em doentes com diarreia de etiologia não esclarecida, ainda que a mucosa do colon seja endoscopicamente normal<sup>2</sup>. A característica histológica da colite colagenosa é a presença de uma faixa espessada de colagénio na zona subepitelial da mucosa do colon variando segundo a literatura, entre 5 e 120  $\mu\text{m}$ , com espessamento médio entre 10 e 30  $\mu\text{m}$ <sup>4</sup>. Apesar dos achados histopatológicos característicos se encontrarem a maioria das vezes em todo o colon, alguns autores referiram grande variabilidade na espessura desta faixa num mesmo doente, o que torna aconselhável fazer várias biópsias quando se suspeita de colite colagenosa, no sentido de se evitar uma amostragem não conclusiva. Nalguns casos verificou-se que o recto estava poupado e, por essa razão, é aconselhável obter biópsias da sigmoideia ou do colon proximal antes de se excluir o diagnóstico de colite colagenosa em doentes com diarreia aquosa<sup>5</sup>.

Tal como se verificou no caso clínico que descrevemos, apesar da diarreia por vezes grave, os doentes mantêm um bom estado geral e de nutrição, embora tenham sido referidos emagrecimento e desidratação<sup>6</sup>. É actualmente aceite que a diarreia tem origem no colon apesar de a sua patogénese ser ainda controversa. O processo habitual de absorção de electrólitos e fluidos no colon parece estar profundamente alterado nos doentes com colite colagenosa, onde estudos com técnicas de perfusão para análise do transporte de fluidos e electrólitos revelaram secreção de cloretos e fluidos<sup>7</sup>. Na nossa doente a diarreia manteve-se durante a prova de jejum o que é um argumento a favor da natureza secretora da mesma.

Uma das hipóteses equacionadas para explicar a patogénese da colite colagenosa baseia-se em estudos que sugerem alterações nos miofibroblastos que rodeiam as criptas condicionantes de uma síntese excessiva de colagénio<sup>3</sup>. Alguns autores demonstraram que a camada espessada de colagénio subepitelial é constituída principalmente por colagénio dos tipos I e III e fibronectina admitindo-se que possam traduzir uma resposta inflamatória local<sup>4</sup>. Yardley e colaboradores sugeriram que a alteração mais importante seria a lesão do epitélio de superfície do colon, que poderia ser iniciada ou perpetuada por linfócitos intra-epiteliais<sup>8</sup>. Tal como em casos previamente descritos, nesta doente, também se verificou a existência de um infiltrado crónico moderado constituído por plasmócitos e linfócitos, mantendo-se as criptas sem alterações. Sabe-se que o epitélio de superfície é o local principal de absorção e as criptas são os locais habituais de secreção de cloretos e fluidos. Uma vez que na colite colagenosa existem alterações da camada epitelial com criptas conservadas, tem-se especulado sobre a possibilidade de o

processo secretor permanecer sem alterações, havendo uma diminuição da reabsorção dos fluidos. A hipótese da lesão epitelial do colon ser mediada por linfócitos, articular-se-ia bem com a evidência de autoimunidade, uma vez que a colite colagenosa se pode associar a doença autoimune tiroideia, doença reumatoide, artrite seronegativa e doença celíaca<sup>4</sup>. De igual modo cerca de 1/3 dos doentes com colite colagenosa têm auto-anticorpos, embora geralmente com títulos baixos e sem nenhum padrão específico. Na nossa doente foi encontrado anticorpo anti-reticulina fracamente positivo, sendo os restantes auto-anticorpos pesquisados negativos.

A maioria dos doentes têm uma história persistente de diarreia, outros de diarreia intermitente e, nalguns casos isolados, foi referido um único episódio de diarreia. A diminuição ou desaparecimento da faixa espessada de colagénio acompanha-se normalmente do desaparecimento dos sintomas.

A variabilidade da evolução torna difícil avaliar a eficácia das terapêuticas prescritas. Têm sido referidos na literatura alguns ensaios terapêuticos abertos com Prednisona oral, Betametasona tópica, Sulfasalazina, Metronidazol, Loperamida, com registos de regressões ou pelo menos de melhorias significativas do quadro de diarreia quase sempre acompanhados de uma melhoria histopatológica<sup>4</sup>. A doente aqui descrita representa um exemplo de diarreia arrastada em que se verificou melhoria franca clínica e histológica, após Sulfasalazina e Betametasona tópica. Poderá naturalmente discutir-se se esta remissão seria fortuita, mas o rápido desaparecimento da diarreia após o início da terapêutica com corticoides locais, a melhoria histológica verificada e a recidiva após a suspensão da Sulfasalazina sugerem que as terapêuticas efectuadas tenham tido um papel importante no alívio dos sintomas e na manutenção da remissão da doença, adicionando-se assim à sugestão anterior de outros autores com base igualmente em casos individuais.

## BIBLIOGRAFIA

1. LINDSTROM C.G.: Collagenous colitis with watery diarrhea — a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-9.
2. SLOTH H., BISGARD C., GROVE A.: Collagenous colitis: a clinicopathological follow-up study. *Eur J Gastroenterol and Hepatology* 1989; 1: 73-6.
3. WIDGREN S., JLIDI R., COX J.N.: Collagenous colitis: histologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural studies. Report of 21 cases. *Virchows Arch A* 1988; 413 (4): 287-96.
4. JESSURUN J., YARDLEY J.H., GIARDIELLO F.M., et al.: Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer, collagenous colitis: histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 839-48.
5. GIARDIELLO F.M., BAYLESS T.M., JESSURUN J., HAMILTON S.R., YARDLEY J.H.: Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med* 1987; 106: 46-9.
6. LAWSON J.M., WOLOSIN J., MOTTET M.D., et al.: Collagenous colitis: an association with fecal leukocytes. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10 (6): 672-5.
7. RASK-MADSEN J., GROVE O., HANSEN M.G.J., et al.: Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1141-6.
8. BAYLESS T.M.: Chronic diarrhea — newly appreciated syndromes. *Hospital Practice* 1989; 117-35.