

## Paciente de 31 años que se presenta con diarrea y pérdida de peso

Discusión:

Diego Daino (1)

Moderador: Domingo Balderramo (2)

Anatomía Patológica: María Kurpis (3)

Resumen de historia clínica: Pablo Lemos (4)

(1) Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Privado Humana, Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Gastroenterología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(4) Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

### RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 31 años que se presentó con diarrea y pérdida de peso. Oriunda de Río Cuarto, de profesión bióloga.

Tenía antecedente de colitis microscópica con diagnóstico en 2013: una endoscopia alta y una videocolonoscopía realizadas en ese año eran normales, con biopsia compatible con colitis microscópica. Tenía hipotiroidismo y osteoporosis. Su abuelo había tenido cáncer colorrectal. Estaba apendicectomizada, tenía alergia o intolerancia a la azatioprina. Estaba medicada con meprednisona 16 mg/día; mesalazina 3 gr/día; adalidumab 40 mg/semanales; budesonide de liberación prolongada 3 gr/día; levotiroxina 75 mcg/ días y omeprazol 40 mg/día.

La paciente tenía buen control en los meses previos a la consulta, presentando 1 a 2 deposiciones por día y calprotectina fecal menor de 50 mcg/gr. Al momento de la consulta presentaba diarrea, hasta 6 deposiciones diarias nocturnas, dolor abdominal y pérdida de peso progresiva de 1 a 2 kg.

Fue valorada en otra institución y se interpretó como un brote de su patología digestiva. Se aumentó la dosis del adalidumab a 80 mg/semanales, se mantuvo meprednisona 4 mg/día, mesalazina 3 gr/día y budesonide 9 gr/día. Además presentaba poliartritis en rodilla y tobillo izquierdo. Fue valorada por el Servicio de Reumatología por sospecha de artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y se sugirió meprednisona 8 mg/día con buena evolución. Se realizó nuevamente una endoscopia digestiva alta y una digestiva baja donde se objetiva la gastropatía congestiva y lesiones ulceradas en el colon. Se toma biopsia de dichas úlceras.

Continuó con diarrea, 6 a 7 deposiciones diarias, nocturnas, sin sangre ni pus además de fiebre de 38° que mejoraba con paracetamol. La calprotectina fecal fue normal, la proteína C reactiva fue de 2.7 mg/dl, 3.600 glóbulos blancos y plaquetas de 76.000/ml y hemoglobina de 9 gr/dl. En el pulgar izquierdo se observó lesión de aspecto inflamatorio parduzca de 10 mm de diámetro. Se inició trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 cada 12 hs. El cultivo de dicha lesión evidenció *Staphylococcus aureus* meticilino resistente por lo que se rotó a minociclina 100 mg/12 hs.

En el examen físico se evidenció artritis en rodilla izquierda y de la articulación metatarso-falángica y en tobillos

del lado izquierdo, lesión inflamatorio en el pulgar izquierdo, distensión abdominal y dolor difuso a la palpación. No presentó visceromegalia.

### DISCUSIÓN CLÍNICA

La idea es discutir cómo pensaría frente al paciente, cuáles serían mis preguntas. Una de las primeras cuestiones para poner atención es que la paciente tiene una ocupación, es bióloga. Si es bióloga hay que pensar qué tipo de trabajo realiza, por ejemplo si trabaja en un instituto de microbiología o haciendo algún tipo de actividad en el que manipule un elemento patógeno. Es una cuestión que se puede pasar por alto y quizá ahí esté la piedra angular del diagnóstico, y es sólo una pregunta.

Dentro de los antecedentes patológicos, la paciente tiene diagnóstico de colitis microscópica, que es muy poco frecuente. En forma protocolar, a todo paciente que se le realiza una colonoscopia por diarrea se le deben realizar biopsias seriadas del marco colónico, en el que el diagnóstico de colitis microscópica es un cuadro infrecuente y es raro en una paciente de 31 años. En la bibliografía sobre colitis microscópica se puede ver una curva ascendente al nivel de los 60 años, y a los 30 es casi inexistente. En una paciente con estas características sospecharía del diagnóstico, revisando el taco de la biopsia y la anatomía patológica descrita que es fundamental, es decir si es colitis colágena, si es colitis linfocítica, y como se desarrolló.

Los antecedentes también señalan osteoporosis e hipotiroidismo. La osteoporosis en una paciente de 31 años debe hacer sospechar de enfermedad malabsorbtiva por déficit de absorción de calcio, o porque la paciente estaba previamente tratada con corticoides u otro tipo de tratamiento que pueden hacer disminuir la masa ósea. Son otras características a tener en cuenta para este tipo de caso.

En la bibliografía la colitismicroscópica generalmente tiene como tratamiento budesonida de liberación prolongada, que es lo que recibía esta paciente. La mayoría de los pacientes presentan mejoría a las 2 a 4 semanas; es muy infrecuente que se requiera otro tipo de tratamiento y menos cirugía. Es una enfermedad que suele ser invalidante, pero no suele tener otro tipo de complicaciones. Si bien están descritas las perforaciones colónicas, generalmente pos-colonoscopía, suele ser sobre todo invalidante por la diarrea. Es una enfermedad crónica en la que no se suele utilizar habitualmente inmunosupresión, a lo sumo azatioprina, pero hay muy pocos trabajos descriptos sobre el uso de biológicos en este tipo de enfermedad. Por lo que es necesario

pensar también cual dosis anti-TNF se debe utilizar en este tipo de pacientes.

Otro dato sobre la medicación de la paciente es la indicación de adalidumab 80 mg/semanal. Habitualmente en enfermedad de Crohn y otras, utilizamos 40 mg quincenales, no semanales. Se utiliza 40 mg semanal para optimizar la dosis de tratamiento. En el esquema de inducción se emplea 160-80 dos semanas y luego 40 mg quincenalmente. En un mes y medio esta paciente recibe una inducción completa. Me parece que la dosis de adalimumab es excesiva, obviamente a mayor dosis tenemos mayor chance de ver sobre todo infecciones oportunistas. Otro dato fundamental es el peso del paciente. Si estamos utilizando 80 mg/semana en una paciente de 45 kg es mucha la inmunosupresión que puede generar.

También debemos preguntar si la paciente hizo algún tipo de screening antes de empezar con este tratamiento. Llamamos screening a estudios previos antes de iniciar los anti-TNF para descartar enfermedades infecciosas o potenciales que se puedan reactivar. Por ejemplo si tiene PPD activa o reactiva, si ha tenido contacto con tuberculosis, si tiene virus B que se pueda reactivar.

Por otra parte, ante un paciente con un cuadro de diarrea crónica es importante preguntar si tiene pujo y tenesmo, que habla a veces de enfermedad rectal. En un caso de diarrea con pujo y tenesmo se puede pensar en una proctitis ulcerativa o una infección de recto, o sospechar de enfermedad inflamatoria intestinal.

Otro aspecto importante es saber cuándo inició el tratamiento con anti-TNF. No siempre los tratamientos con anti-TNF generan inicialmente una infección oportunista a la semana. Por ejemplo para micobacterias. Un trabajo de la FDA reporta recién a las 18 semanas una primo infección o a veces una reactivación a las 4 semanas.

Del laboratorio de esta paciente llaman la atención: pancitopenia, plaquetas bajas, hemoglobina baja y glóbulos blancos bajos. Esto puede ser una patología infectológica que explica la pancitopenia. Es importante en todo paciente con diarrea crónica pedir serología para HIV, si bien esta paciente está inmunodeprimida, en general como concepto el HIV divide aguas en el tratamiento y en el diagnóstico.

También hay que solicitar anticuerpos de enfermedad celíaca. Como dijimos la paciente tenía osteoporosis, masa ósea baja, por lo que tenemos que descartar enfermedad celíaca.

Entre los antecedentes de la enfermedad actual mencionamos que la paciente tenía fiebre, con 38°, que lleva a preguntar si tiene alguna relación con los criterios de gravedad de Truelove para enfermedad inflamatoria intestinal. La fiebre puede ser de origen tumoral o por una infección por un organismo patógeno oportunista. El hecho que haya tenido fiebre es importante, a veces los pacientes tratados con anti-TNF pueden no tener fiebre.

La calprotectina fecal negativa es rara porque normalmente es positiva ante cualquier daño o noxa que haya en el colon. A veces, hasta en una erosión colónica que se ve en una colonoscopia cuando el paciente toma analgésicos, la calprotectina suele dar positiva. Por eso, toda lesión tanto tumoral como infecciosa suele tener algún grado de positividad de calprotectina.

Es mandatorio el estudio endoscópico alto y bajo como

se hizo. En el estudio alto se debe observar todo y tomar biopsia de segunda porción, primero para descartar algunas parasitosis que suelen estar ahí, obviamente para descartar atrofas y pensando que puede tener enfermedad celíaca.

En la colonoscopia es necesario un examen detallado, sobre todo en esta paciente inmunodeprimida. Las características semiológicas y la localización de las úlceras que encontramos son fundamentales. Por ejemplo, la tuberculosis se observa en la zona ileon distal y en la válvula ileocecal. También a ese nivel se puede observar la enfermedad de Crohn. Puede tener pancolitis ulcerativa, citomegalovirus (CMV). El CMV puede ser múltiple y puede presentar úlceras profundas. Puede tener virus herpes, que suele verse en forma de aftas. Depende también la zona donde se tome la biopsia. En el momento en que se está haciendo la colonoscopia hay que saber dónde se va a tomar la biopsia, porque a veces el virus herpes y el CMV están en la zona del fondo y en la zona del borde de la úlcera. También conocer las características de una úlcera de colon, si es friable, ya que puede ser un adenocarcinoma.

Son todas consideraciones al momento de hacer la endoscopia y luego decidir si se realiza PCR, inmunohistoquímica y cultivo, especialmente en este tipo de pacientes que estamos sospechando algo infectológico y obviamente atípico por el tipo de tratamiento y la dosis del tratamiento que estaba llevando.

Mis impresiones diagnósticas en este caso clínico: considero que la dosis del tratamiento es excesiva, por lo que no puedo ir más allá sin descartar primero alguna enfermedad oportunista, sobre todo por la edad de la paciente y la dosis que estaba recibiendo. En primer lugar, pero puede cambiarse el orden, puede tratarse de úlcera de colon por histoplasmosis.

No conozco el tiempo de tratamiento con anti-TNF, esto es importante porque si se trata de 20 años o 15 años, puede tratarse de un linfoma localizado un poco más arriba. Otro diagnóstico posible es la colitis por tuberculosis u otros mycoplasmas. En este caso sería muy bueno saber la localización.

En el caso del histoplasma hay pocos casos en la bibliografía, y no está tipificado el tipo de úlcera o fondo. Suelen ser úlceras grandes generalmente, pero no tienen características típicas. La tuberculosis tiene características más típicas. Las úlceras por CMV y por virus herpes también es importantes pensarlas porque les puedo dar un tratamiento. Generalmente suelen estar relacionadas con tratamiento conjunto de adalimumab y tiopurinas. En el caso de esta paciente era intolerante y por ende no recibió azatioprina.

El linfoma intestinal, como señalaba, depende del tiempo de tratamiento con adalimumab por este motivo, lo descartaría. Las úlceras idiopáticas por HIV requieren obviamente serología positiva.

Podría pensarse en adenocarcinoma de colon pero es raro en una paciente de 31 años. Tampoco es probable enfermedad inflamatoria intestinal, de Crohn, y colitis ulcerativa con una PCR negativa. Son todavía un poco más raras las úlceras de colon por Entamoeba histolytica, ya que debe haber una predisposición epidémica.

Entonces estoy pensando en una infección por histoplasma o en una infección por tuberculosis intestinal, de forma atípica.

La histoplasmosis intestinal es una enfermedad que debe sospe-

chase en todo paciente inmunodeprimido. Tiene que tener un área endémica. La paciente no proviene de un área endémica, no es un clima tan propicio para el histoplasma pero tampoco hay que descartarlo solamente por eso.

El diagnóstico lo dará la anatomía patológica. En la biopsia se observan estructuras redondeadas, intracitoplasmáticas. El tratamiento es con antifúngico como anfotericina B o itraconazol. El papel de la cirugía queda reservado solamente para las complicaciones y la verdad es que provoca verdaderas úlceras que pueden llegar a perforar el colon, por lo que muchas veces el tratamiento suele ser una colectomía. A veces el diagnóstico se da por la cirugía. En la bibliografía se reportan varios casos en el que el paciente comienza con diagnóstico de micosis atípica, una afección de las úlceras por ejemplo de colon derecho, típico de una tuberculosis, sin respuesta al tratamiento y que terminaban en cirugía. En esta instancia es cuando la anatomía patológica hacía el diagnóstico de histoplasmosis. En caso de perforación intestinal, como decía, se recomienda una resección de la zona afectada y anastomosis primaria.

En las infecciones por TBC el cuadro clínico a veces no es específico. En el 80% de los casos de la serie de una revisión la mayoría tenía relación con afecciones pulmonares. Tenía tanto afecciones colónicas como afección pulmonar. Suele estar localizado en el íleon distal o íleocecal pero sin embargo hemos visto muchos casos de colitis segmentarias. El diagnóstico se realiza con biopsia, obviamente con la coloración específica para encontrar bacilos y granulomas caseosos. En caso de duda se puede hacer una laparotomía exploratoria. El tratamiento inicial es con fármacos y el tratamiento quirúrgico solamente se emplea para complicaciones.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Recibimos un muestreo amplio formado por el siguiente material: 1) biopsia de duodeno; 2) biopsia gástrica, 3) biopsia de íleon, 4) biopsia de úlcera de colon ascendente, 5) biopsia de colon, y 6) biopsia de úlcera de colon transverso. En ese orden.

En la biopsia duodenal (n° 1) las vellosidades estaban preservadas, el infiltrado era escaso, pero llamaba la atención una gran dilatación de capilares linfáticos dentro de la vellosidad, eso es linfagiectasia. Lo encontramos en varias vellosidades. El resto estaba normal. Había escasa inflamación crónica entre las glándulas, no había aumento de linfocitos intraepiteliales ni tampoco se veían zonas de atrofia, pensando en mala absorción.

Por su parte, en la biopsia gástrica lo único que se destaca es congestión. El infiltrado es muy escaso, el estómago es prácticamente normal.

Con respecto a la biopsia de íleon (n° 3) observamos vellosidades conservadas; el infiltrado estaba dentro de los parámetros normales.

En las zonas de úlceras de colon ascendente (n° 4), se puede ver que las glándulas están separadas por la presencia de edema y de infiltrado crónico. No hay inflamación aguda ni criptitis. Tampoco se ve aumento de linfocitos a este nivel como para pensar en una colitis linfocítica o microscópica.

En la n° 5, biopsia de colon, de nuevo llama la atención el edema, con reducción de la masa glandular. Se observan po-

cas glándulas, abundante edema y escaso infiltrado. Esto indica colitis crónica inespecífica.

Luego pasamos a las úlceras de colon transverso (n° 6) donde sí tenemos la presencia de mucosa colónica en esta zona ulcerada. Aquí se observan granulomas con estructuras esferoidales con un centro y un halo claro. Se realizó la técnica de PAS que resultó positiva. Todas corresponden a *Histoplasma capsulatum*.

La conclusión diagnóstica para el muestreo es: 1) duodenitis crónica leve con linfagiectasia focal, 2) gastropatía congestiva, 3) ileítis crónica leve, 4) y 5) colitis crónica moderada inespecífica. En estos dos materiales no había presencia de histoplasma, solamente los encontramos en el material n° 6, con colitis aguda y crónica granulomatosa vinculable a etiología micótica, morfológicamente sugestiva de histoplasmosis. Luego se realizó cultivo y tipificación por microbiología.

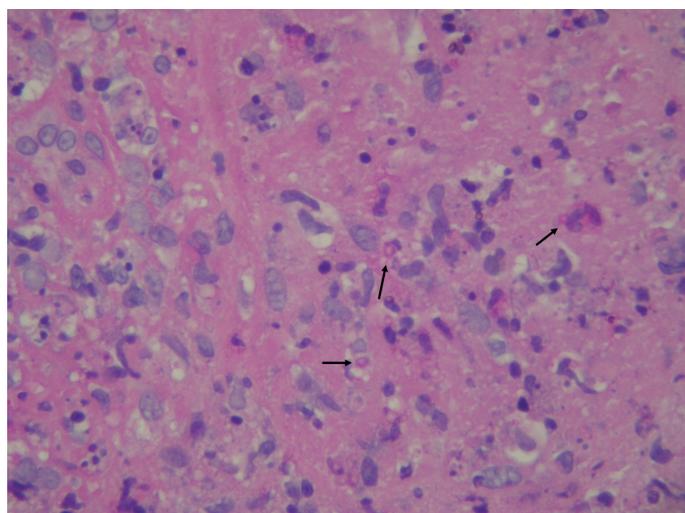


Figura 1: PAS-40X. Microesferulas PAS+ (vinculables a *Histoplasma capsulatum*)