

Gastritis colágena: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Lorena Castro¹, Rodrigo Quera P², Antonio Piottante³ y Luis Contreras³

Collagenous gastritis: Presentation of a clinical case and review of the literature

Collagenous gastritis (CG) is an exceptional disease characterized by the deposition of subepithelial collagen band thicker than 10 μm in association with increased inflammatory cell infiltrate of the lamina propria. These histological features seem to overlap with other "collagenous enterocolitides". The pathogenesis and prognosis of CG still remains unclear. CG presentation is seen completely different in two major subsets of patients, children and adults. We report a 38 year-old man with abdominal pain and chronic diarrhea. The upper endoscopy showed a severe gastritis with biopsies that revealed CG, and the colonoscopy was normal with biopsies indicative of collagenous colitis. This characteristic form of clinical presentation in adult patients suggests that subepithelial collagen deposition may be a generalized disease affecting different areas of the gastrointestinal tract. The patient was treated with proton-pump-inhibitors and budesonide, with clinical improvement.

Key words: Collagenous gastritis, lymphocytic gastritis, collagenous colitis, celiac sprue.

¹Becada Medicina Interna Servicio de Medicina, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

²Servicio de Gastroenterología y ³Anatomía Patológica, Clínica Las Condes.

Recibido: 07 de mayo de 2010

Aceptado: 05 de julio de 2010

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Quera P.
Clínica Las Condes,
Lo Fontecilla 441, Las Condes.
Teléfono: 6108755.
Fax: 6108719
E-mail: rquera@clinicalascondes.cl

Introducción

La gastritis colágena (GC) es una patología infrecuente, descrita por primera vez en 1989 por Coletti y Trainer¹. Desde entonces aproximadamente 40 casos han sido publicados en la literatura²⁻⁷ siendo una patología aun desconocida para gastroenterólogos y patólogos. Aunque algunas publicaciones han señalado su asociación con otras patologías como colitis colágena^{6,7}, colitis linfocítica^{7,8} y enfermedad celíaca^{2,6,7}, su patogénesis, pronóstico y tratamiento permanecen aún no aclarados. Esta entidad es definida histológicamente por la presencia de una banda de colágeno subepitelial $> 10 \mu\text{m}$ asociada a un aumento del infiltrado de células inflamatorias a nivel de la lámina propia⁹. Es claro que existen dos grupos de pacientes de acuerdo a su forma de presentación^{3,6,7}. Para contribuir a un mejor entendimiento y reconocimiento de esta entidad por parte de patólogos y gastroenterólogos, analizamos el caso de un paciente adulto que presentó de manera simultánea una GC y una colitis colágena, y revisamos la literatura de esta entidad.

Caso clínico

Hombre de 38 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, cáncer tiroideo operado, úlcera gástrica con *test* de ureasa positivo en octubre

de 2009 y obesidad mórbida; sometido a cirugía bariátrica (manga gástrica) en enero de 2010. El paciente refiere que a los 40 días del post-operatorio presentó cuadro de dolor abdominal pesado en hemiabdomen izquierdo asociado a diarrea intermitente de cuatro semanas de evolución, sin elementos patológicos. Los exámenes de sangre (hemograma, perfil bioquímico, proteína C reactiva, pruebas tiroideas y parámetros nutricionales), deposiciones (leucocitos fecales, coprocultivo, toxinas A y B de *Clostridium difficile*) y tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis fueron normales. Se decidió realizar una endoscopia digestiva alta (EDA) que evidenció la presencia una cicatriz quirúrgica a nivel corporal con paso adecuado del endoscopio y gastropatía petequeal antral severa con una úlcera de 10 mm con fondo cubierto por fibrina (Figura 1). Las biopsias de la mucosa gástrica mostraron la presencia de una banda de colágeno en la región submucosa de 25 μm concordante con GC. (Figura 3: A, B y C) con tinción para *Helicobacter pylori* negativo. El *test* de ureasa fue negativo. Se indicó tratamiento con inhibidores de la bomba de protones logrando una remisión parcial de los síntomas. Dado los hallazgos histológicos descritos y con el fin de descartar la presencia de enfermedad celíaca, se realizó una nueva EDA a los 15 días, la cual mostró una regresión de la gastropatía antral (Figura 2) con biopsias en que se apreció la ausencia de la banda de colágeno descrita anteriormente (Figura 3; D y E).

Casos Clínicos

Figura 1. Primera Endoscopia: A. Mucosa eritematosa con úlcera lineal de 10 mm de longitud con fondo de fibrina en curvatura mayor antral. B. Visión con FICE.

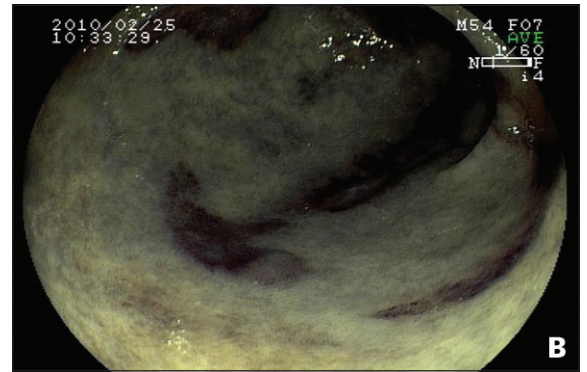


Figura 2. Segunda Endoscopia: A. Regresión de lesiones descritas previamente. Erosiones puntiformes en cara anterior y curvatura mayor. Gastropatía erosiva antral leve. B. Visión con FICE.

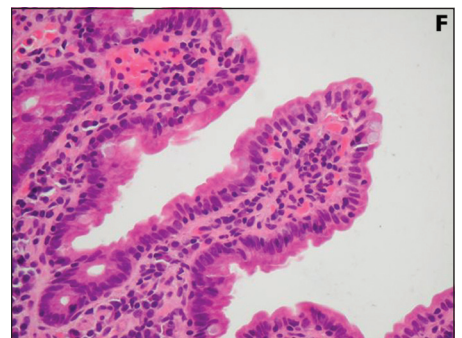
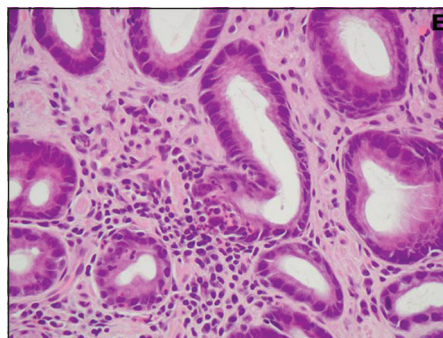
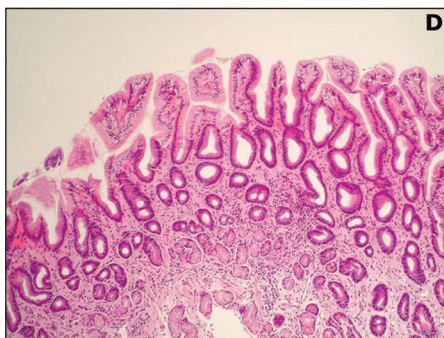
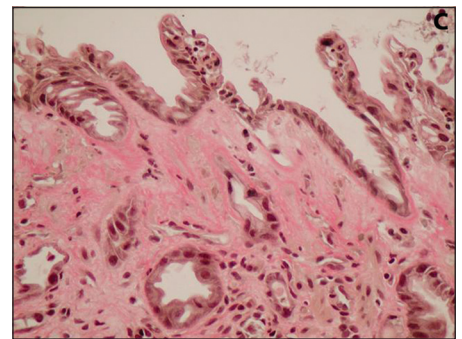
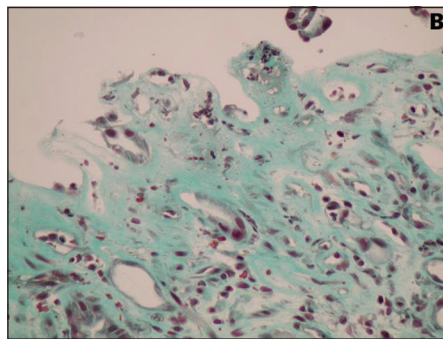
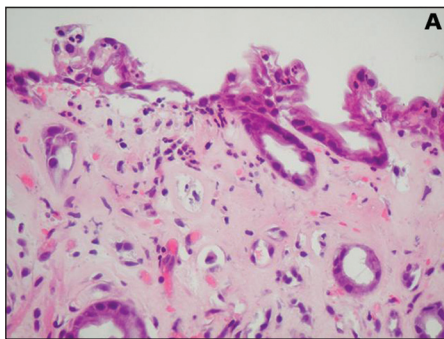
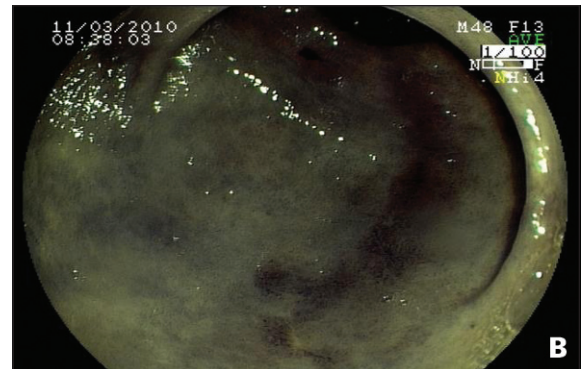
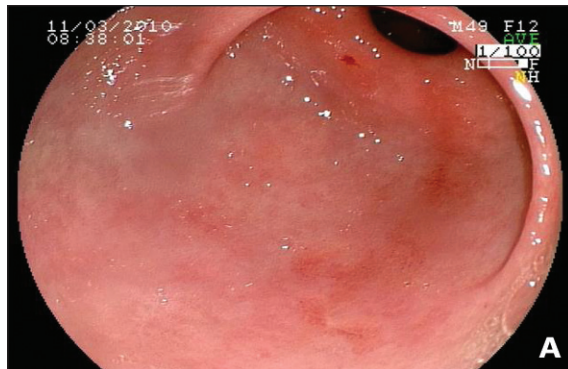


Figura 3. *Biopsia mucosa gástrica:* Erosión superficie epitelial y aumento del colágeno subepitelial compatible con gastritis colágena. A: Tinción H-E. B: Tinción Van Gieson. C: Tinción Masson. *Biopsia de control:* D y E: Mucosa gástrica no muestra fibrosis en tinción H-E. F: Mucosa duodenal con linfocitos intraepiteliales.

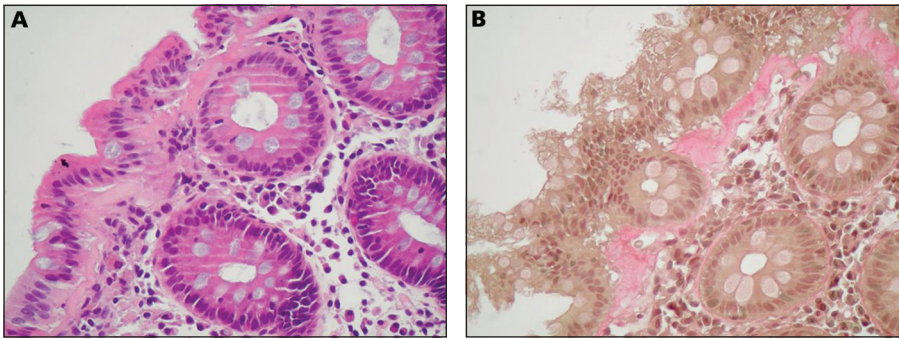


Figura 4. Biopsia mucosa colónica. Bandas de colágeno subepitelial en mucosa colónica. A. Tinción H-E. B. Tinción Masson.

A nivel duodenal se describe un aumento de los linfocitos intraepiteliales (35 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales) con vellosidades y criptas normales (Figura 3F). Los marcadores serológicos para enfermedad celíaca, anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa, fueron negativos para esta enfermedad. Aunque la colonoscopia fue macroscópicamente normal, las biopsias escalonadas de la mucosa colónica mostraron la presencia de una colitis colágena (Figura 4). Frente a estos hallazgos y a la persistencia de los síntomas digestivos, se decidió mantener tratamiento con inhibidores de la bomba de protones e iniciar budesonida 9 mg/día. El paciente evolucionó después de tres meses de tratamiento en forma favorable con una disminución significativa de su sintomatología digestiva.

Discusión

La GC es una entidad poco frecuente descrita por primera vez en 1989 por Coletti y Trainer en una paciente de 15 años quien debutó con historia de dolor epigástrico, hematemesis, hematoquezia, anemia aguda e hipotensión¹. Desde esa fecha y hasta mayo de 2009, aproximadamente 40 casos de GC han sido publicados en la literatura inglesa²⁻⁷. Según nuestro conocimiento, este es el primer caso de GC publicado a nivel nacional.

La GC tiene un patrón histológico característico donde destaca la presencia de depósitos focales e irregulares de bandas gruesas de colágeno subepitelial, con un grosor de más de 10 μm , acompañado de infiltrado inflamatorio en la lámina propia². Este infiltrado está compuesto principalmente por linfocitos intraepiteliales, aunque de menor cuantía que en la gastritis linfocítica². La distribución y extensión de este compromiso gástrico no ha sido evaluada en detalle, sin embargo, algunos autores han sugerido que éstas pueden cambiar con la evolución y tratamiento de la enfermedad⁷.

La etiología y patogenia de la GC son aún desconocidas y los pocos casos descritos hasta hoy no han permitido comprender a cabalidad la historia natural de esta enfermedad²⁻⁷. La hipótesis más aceptada considera el depósito de colágeno subepitelial como un proceso de reparación frente a una inflamación crónica causada por agentes tóxicos intraluminales o infecciosos^{7,10}. No existen casos publicados que hayan sugerido una asociación entre cirugía bariátrica (manga gástrica) y la presencia de GC, situación presente en nuestro paciente. A diferencia de la colitis colágena¹¹, la GC no ha podido ser asociada al uso de fármacos (AINES, inhibidores de la bomba de protones), bacterias, sales biliares y patología autoinmune. A nivel gástrico, el pH ácido crea un ambiente estéril distinto al del colon, lo que hace menos probable el daño por componentes bacterianos sobre la mucosa gástrica⁶. Aunque la etiología de la GC no está aún aclarada, hay estudios que han demostrado que el colágeno aislado en las bandas subepiteliales tanto de pacientes con colitis colágena como GC corresponde principalmente a colágeno tipo III y VI¹², los cuales serían producidos de manera anómala por fibroblastos pericriptomios en fase de reparación de un proceso inflamatorio⁹. Se ha sugerido que la banda colágena, tanto en mucosa gástrica como colónica, sería consecuencia de un mismo factor patogénico en sujetos susceptibles y donde la respuesta del huésped sería mayor a nivel gástrico en la población infante-juvenil, y de predominio colónico en los adultos⁶. Otros han descrito la presencia de tenascina, glicoproteína de matriz extracelular, marcador de un proceso de recambio continuo^{13,14} y de un infiltrado importante de eosinófilos cuya degranulación sería causa del daño tisular y de la proliferación de fibroblastos^{12,15}.

La GC ha sido descrita en pacientes con colitis colágena^{6,7,15}, situación presente en nuestro caso clínico. Como la colitis colágena es una entidad más frecuente que la GC, es probable que el compromiso gástrico en este grupo de pacientes represente una manifestación más generalizada de la respuesta de la mucosa gastro-

Casos Clínicos

intestinal frente a la inflamación, lo que se traduciría en la presencia de depósito de bandas de colágeno en diferentes áreas del aparato digestivo⁷.

La coexistencia de GC y gastritis linfocítica ha llevado a postular una etiología común a ambas enfermedades^{2,3,7,16}. La presencia de ambos cuadros clínicos en pacientes adultos con enfermedad celíaca, sugiere que ambas entidades podrían ser una manifestación de esta última, especialmente cuando algunos pacientes han señalado una mejoría de sus síntomas posterior a una dieta libre de gluten^{7,8}. Pese a la posible asociación entre *Helicobacter pylori* y gastritis linfocítica¹⁷, está no ha sido sugerida con GC⁷. En nuestro paciente, el *test* de ureasa fue negativo y las biopsias de mucosa antral no demostraron la presencia de *Helicobacter pylori*.

La GC es una entidad heterogénea que puede afectar a individuos de todas las edades. Hay estudios que han demostrado que la GC se puede presentar con dos patrones clínico-patológicos completamente diferentes según el grupo etario afectado^{3,6,7} (Tabla 1). Los niños y adultos jóvenes tienen al momento del diagnóstico una edad promedio de 14 años; 60% son mujeres y consultan por dolor, anemia aguda y hemorragia digestiva alta. Esta última presentación clínica se podría explicar por la presencia de capilares dilatados así como el daño superficial del epitelio⁹. Generalmente en este grupo, la GC no se asocia a compromiso de otras áreas del aparato digestivo. La endoscopia digestiva alta resulta generalmente alterada, destacando un patrón nodular de los pliegues gástricos en antro y cuerpo⁵. La razón de esta presentación endoscópica no es del todo clara pero se postula que puede corresponder al engrosamiento de las bandas subepiteliales así como también ser consecuencia del infiltrado linfocitario intraepitelial, edema y congestión vascular⁵. En cambio, en los adultos la edad promedio es 52 años y debutan generalmente con diarrea acuosa, apreciándose un compromiso tanto de la mucosa gástrica como de la colónica. En la endoscopia no existe un patrón macroscópico característico y es frecuente apreciar sólo erosiones a nivel gástrico^{3,7}. Algunos estudios han descrito la asociación entre GC y otras patologías de la esfera autoinmune ya sea a nivel intestinal o sistémico como enfermedad celíaca^{6,7,9}, colitis ulcerosa²,

enfermedad tiroidea⁶ y síndrome de Sjögren¹⁸. Aunque en nuestro paciente, el aumento de los linfocitos intraepiteliales a nivel de la mucosa duodenal (> 24 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales) podría sugerir una enfermedad celíaca tipo Marsh I, la ausencia de los marcadores serológicos (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa) hace poco probable este diagnóstico. Debido a que estudios han demostrado que no existe una correlación estricta entre las alteraciones histológicas y la presencia de estos anticuerpos¹⁹, una reevaluación endoscópica, histológica, serológica y eventualmente un estudio de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DQ2 y DQ8 sería necesaria si es que el cuadro clínico aún permitiera plantear el diagnóstico de enfermedad celíaca¹⁹.

Debido a que la mayoría de los casos han sido publicados de manera aislada, no existen en la actualidad protocolos establecidos para el tratamiento de la GC. Diferentes autores han sugerido el uso de dieta libre de gluten en pacientes con enfermedad celíaca asociada, ranitidina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, misoprostol, esteroides y 5-aminosalicilatos^{1-3,8,10,13,16,20,21}. Sin embargo, la efectividad de estas estrategias terapéuticas sólo ha sido marginal. Budesonida ha sido sugerida como terapia de elección en pacientes con colitis colágena^{22,23}, la asociación y posible etiopatogenia en común con la GC permitiría extrapolar la efectividad de este fármaco en pacientes con esta entidad. Pese al poco tiempo de seguimiento, en nuestro paciente el uso de Budesonida demostró ser efectivo.

La historia natural de la GC permanece aún incierta, sin embargo, al igual que la colitis colágena, la GC parece ser una enfermedad crónica. Hasta ahora, diferentes autores han demostrado una escasa reversibilidad en el depósito de bandas colágenas en pacientes con GC⁷. Esto pudiera ser explicado por la exposición continua a diferentes sustancias pro-inflamatorias, la ausencia de un tratamiento adecuado o la presencia de algún componente no identificado de la banda de fibrosis que perpetúa el depósito de colágeno^{6,24}. En nuestro paciente, el control endoscópico realizado a las dos semanas demostró la ausencia de depósito de colágeno a nivel subepitelial. Aunque estas biopsias

Tabla 1. Presentación clínica de la gastritis colágena según grupo etario

	Niños y adultos jóvenes	Adultos
Rango edad	2 - 22 años (promedio 14 años)	35 - 77 años (promedio 52 años)
Género	Femenino (62%)	Femenino (60%)
Cuadro clínico	Dolor, hemorragia digestiva alta, anemia	Diarrea y baja de peso
Compromiso	Sólo gástrico	Gástrico y colónico
Asociaciones	Sin asociaciones descritas	Enfermedad celíaca, gastritis linfocítica y patología autoinmune

fueron tomadas en forma dirigida, existe la posibilidad de un compromiso focal de la GC. Aunque el pronóstico de esta entidad es incierto, hasta la fecha no hay estudios a largo plazo que asocien GC con el desarrollo de displasia, carcinoma o linfoma²⁴.

Finalmente, existen otras entidades clínicas que pueden provocar fibrosis a nivel de la mucosa, sin embargo, ésta es generalmente difusa y no limitada a la zona subepitelial, además de estar asociada a otras características clínicas según la patología. Entre estas entidades destaca la gastritis autoinmune, gastritis post-radiación, esclerodermia y gastritis hialina las cuales deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de la GC²⁵.

En resumen, la GC es una enfermedad infrecuente con una presentación diferente según el grupo etario. La asociación con colitis colágena y enfermedad celíaca debe ser considerada en pacientes adultos. La ausencia de un compromiso intestinal y/o asociación con enfermedades autoinmunes es característico en la población pediátrica-adulto joven. En la actualidad el tratamiento de la GC sigue siendo empírico. Un mejor conocimiento y sospecha de esta entidad permitirá entender su evolución y definir su tratamiento con mayor exactitud.

Resumen

La gastritis colágena (GC) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por el depósito subepitelial de colágeno de grosor mayor de 10 µm asociado a infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Estos hallazgos histológicos son similares a los encontrados en la enterocolitis colágena. La patogénesis y pronóstico de la GC permanece aún desconocida. La presentación clínica de la GC se observa de manera diferente en dos subgrupos de pacientes, niños y adultos. Se presenta el caso de un hombre de 38 años con dolor abdominal y diarrea crónica. La endoscopia digestiva alta mostró una gastritis severa con biopsias que revelaron la presencia de GC y la colonoscopia fue normal con biopsias que mostraron una colitis colágena. Esta forma de presentación clínica en el paciente adulto sugiere que el depósito de colágeno subepitelial corresponde a una enfermedad generalizada que puede afectar a diferentes áreas del tracto gastrointestinal. El paciente fue tratado con inhibidores de la bomba de protones y budesonida con mejoría clínica.

Palabras clave: Gastritis colágena, gastritis linfocítica, colitis colágena, enfermedad celíaca.

Referencias

- 1.- Coletti RB, Trainer TD. Collagenous gastritis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1552-5.
- 2.- Vesoulis Z, Lozanski G, Ravichandran P, Esber E. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol* 2000; 13: 591-6.
- 3.- Lagorce-Pages C, Fabiani B, Bouvier R, Scazec JY, Durand L, Flejou JF. Collagenous Gastritis: a report of six cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1174-9.
- 4.- Wang HL, Shah AG, Yerian LM, Cohen R, Hart J. Collagenous gastritis: an unusual association with profound weight loss. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 229-32.
- 5.- Kamimura K, Kobayashi M, Narisawa R, Watanabe H, Sato Y, Honma T, et al. Collagenous gastritis: endoscopic and pathologic evaluation of the nodularity of gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 995-1000.
- 6.- Brain O, Rajaguru C, Warren B, Booth J, Travis S. Collagenous gastritis: reports and systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1419-24.
- 7.- Leung ST, Chandan VS, Murray JA, Wu TT. Collagenous gastritis: histopathologic features and association with other gastrointestinal disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 788-98.
- 8.- Groisman GM, Meyers S, Harpaz N. Collagenous gastritis associated with lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 134-7.
- 9.- Côte JF, Hankard GF, Faure C, Mougenot JF, Holvoet L, Cézard JP, et al. Collagenous gastritis revealed by severe anaemia in a child. *Hum Pathol* 1998; 29: 883-6.
- 10.- Kori M, Cohen S, Levine A, Givony S, Sokolovskaia-Ziv N, Melzer E, et al. Collagenous gastritis: a rare cause of abdominal pain and iron-deficiency anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 603-6.
- 11.- Warren BF, Edwards CM, Travis SP. 'Microscopic colitis': classification and terminology. *Histopathology* 2002; 40: 374-6.
- 12.- Kajino Y, Kushima R, Koyama S, Fujiyama Y, Okabe H. Collagenous gastritis in a young Japanese woman. *Pathol Int* 2003; 53: 174-8.
- 13.- Aigner T, Neureiter D, Müller S, Küspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-43.
- 14.- Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493-503.
- 15.- Pulimood AB, Ramakrishna BS, Mathan MM. Collagenous gastritis and collagenous colitis: a report with sequential histological and ultrastructural findings. *Gut* 1999; 44: 881-5.
- 16.- Stancu M, De Petris G, Palumbo TP, Lev R. Collagenous gastritis associated with lymphocytic gastritis and celiac disease. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1579-84.
- 17.- Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 153-8.

Casos Clínicos

- 18.- Freeman HJ, Piercy JRA, Raine RJ. Collagenous gastritis. *Can J Gastroenterol* 1989; 3: 171-5.
- 19.- Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1076-83.
- 20.- Dray X, Reignier S, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Marteau P. Collagenous gastritis. *Endoscopy* 2007; 39: E292-3.
- 21.- Ravikumara M, Ramani P, Spray CH. Collagenous gastritis: a case report and review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 769-73.
- 22.- Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-6.
- 23.- Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006096. DOI: 10.1002/14651858.CD006096.pub3.
- 24.- Winslow JL, Trainer TD, Coletti RB. Collagenous gastritis: a long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol* 2001; 16: 753-8.
- 25.- Appelman HD. Gastritis: terminology, etiology, and clinicopathological correlations: another biased view. *Hum Pathol* 1994; 25: 1006-19.
- 26.- Macaigne G, Boivin JF, Harnois F, Chayette C, Dikov D, Cheaib S, Auriault ML. Collagenous gastritis and ileo-colitis occurred in autoimmune context: Report of a case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; jul 14 (Epub ahead of print).