

Aspectos histopatológicos más importantes en la enfermedad inflamatoria intestinal

Rocío del Pilar López-Panqueva*

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

Resumen

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha venido en aumento en las últimas décadas, y es importante el rol del patólogo en el diagnóstico y manejo de los pacientes con EII. El estudio histopatológico de las biopsias del tracto gastrointestinal (TGI) es una labor cotidiana para los patólogos, pero el panorama del diagnóstico diferencial al que nos enfrentamos en este tipo de estudios es tan amplio que su interpretación puede ser muy difícil. No existe un cuadro típico o un patrón de oro en el diagnóstico histopatológico. Además, en el abordaje del diagnóstico diferencial se comparten hallazgos clínicos, endoscópicos y morfológicos, por lo cual el diagnóstico se basa en una adecuada correlación con la historia clínica completa, los antecedentes, la endoscopia, los estudios de laboratorio, las imágenes diagnósticas y los hallazgos observados en el estudio anatomopatológico¹.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerativa. Enfermedad de Crohn. Biopsia. Estudio histopatológico. Patología.

Abstract

The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease has been constantly increasing in the past decades, and the role of the pathologist in the diagnosis and management of the disease has become fundamental. The histopathological study of gastrointestinal tract biopsies constitutes a daily effort for the pathologist; however, the spectrum of differential diagnosis is so wide that interpretation can be an arduous job. No typical histopathological pattern can establish a definite diagnosis because this entity shares clinical, endoscopic and morphological findings with other diseases. Therefore the diagnosis is based on the correlation of the clinical history, past medical history, endoscopy, laboratory, diagnostic imaging, and anatomopathological findings. (IBD Rev. 2017;3:25-37)

Corresponding author: Rocío del Pilar López Panqueva, rolopez@uniandes.edu.co, rocio.lopez@fsfb.org.co

Key words: Inflammatory bowel disease. IBD. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Biopsy. Histopathological study. Pathology.

Corresponding author:

*Rocío del Pilar López-Panqueva
E-mail: rolopez@uniandes.edu.co
rocio.lopez@fsfb.org.co

Introducción

La importancia del informe del estudio patológico de las biopsias intestinales radica en que ayuda a confirmar el diagnóstico clínico y a identificar diferentes fenotipos, complicaciones o enfermedades asociadas, pero también puede ser útil en el seguimiento de la enfermedad, para aportar datos que tengan información que permita definir la elección del tratamiento más adecuado y para establecer el pronóstico. Por ello, en los pacientes con EII los objetivos del estudio patológico son varios: establecer la mejor aproximación diagnóstica excluyendo otras colitis con patrón semejante, diferenciar la colitis ulcerativa (CU) de la enfermedad de Crohn (EC), definir el grado de actividad inflamatoria y adicionalmente identificar las lesiones displásicas o neoplásicas y las condiciones coexistentes o las complicaciones de la enfermedad¹⁻⁵.

Recomendaciones en la toma de muestras

El número ideal de biopsias ha generado mucha controversia. Se sugiere individualizar cada caso y adherirse, según el criterio clínico, a las recomendaciones de expertos en el tema o a lo establecido por el grupo multidisciplinario que interviene en el manejo de los pacientes con EII⁶. Lo que sí está bien establecido es que la precisión diagnóstica aumenta con el número de biopsias tomadas, por lo que se recomienda, en el diagnóstico inicial, realizar un muestreo extenso, que puede ser menor para las biopsias de seguimiento. En la tabla 1 se indican algunas recomendaciones a este respecto⁶⁻¹⁰.

Sumergir las biopsias en forma inmediata en un recipiente con cantidad suficiente de formol tamponado neutro al 10% asegura una excelente fijación, y la manipulación cuidadosa del tejido y la correcta orientación de las biopsias son necesarias para evitar artefactos⁷. Realizar cortes seriados con coloración de rutina de hematoxilina & eosina (H&E) es suficiente, pero

en algunas ocasiones puede ser necesario realizar estudios complementarios de histoquímica, inmunohistoquímica e incluso pruebas moleculares para establecer un diagnóstico correcto. Es importante tener una buena comunicación con el laboratorio de patología, para obtener el fijador adecuado, estableciendo guías de manejo, orientación y transporte de las biopsias¹¹.

Interpretación de las biopsias en la enfermedad inflamatoria intestinal

No existe un patrón de oro para el diagnóstico de la EII, pero el estudio de las biopsias del TGI se considera una parte importante en la evaluación integral que requieren estos pacientes.

Para el patólogo, el conocimiento de las indicaciones, la historia clínica completa incluyendo el tiempo de presentación de la sintomatología, detalles clínicos relevantes como los tratamientos recibidos, el tipo de cirugía, las imágenes radiológicas, los hallazgos de la endoscopia y el sitio de toma de las biopsias ayudarán en la interpretación, para confirmar el diagnóstico y reconocer la enfermedad y sus variantes, o sus imitadores^{2,5,7,12}.

A menudo no es fácil ni rápido realizar el estudio de las biopsias en la EII; por el contrario, se necesita una cuidadosa observación, entrenamiento y habilidad para interpretar hallazgos, correlacionar adecuadamente e incluso reconocer errores por parte del patólogo. Por lo tanto, se considera que el diagnóstico histopatológico de esta enfermedad es complejo y desafiante¹².

En este artículo se revisarán los aspectos histopatológicos más relevantes observados en las biopsias del TGI que pueden ayudar al diagnóstico de la EII.

Las figuras 1 y 2 muestran imágenes normales de la mucosa ileal y colónica, importantes de recordar, que ayudarán al entendimiento de las imágenes con anomalías patológicas que se mostrarán en este artículo.

Los hallazgos morfológicos útiles y más importantes para la interpretación de las biopsias

Tabla 1. Recomendaciones para la toma de las biopsias

Indicación	Número de biopsias	Localización	Observaciones
Diagnóstico inicial	Al menos 10 biopsias: 2 biopsias de 5 sitios diferentes	Íleon terminal, colon derecho, colon transversal, colon izquierdo y recto sigmoide	Frascos separados Como mínimo, separar íleon-colon derecho y colon izquierdo
Seguimiento y vigilancia	4-6 biopsias Recomendado para el uso de sistemas de puntuación	Biopsias aleatorias y de todas las lesiones endoscópicamente visibles	Todas las lesiones visibles, de cada segmento del colon o limitadas a segmentos con lesión y sin lesiones aparentes
Pancolitis, en estudio de displasia	33 biopsias en promedio	Biopsias de los 4 cuadrantes a lo largo de todo el colon	Cada 10 cm del ciego al recto y en el colon distal cada 5 cm
Colitis fulminante	Usualmente contraindicadas De ser posible, 2 biopsias	1 o 2 regiones diferentes	Sigmoidoscopia flexible Algunos autores no recomiendan las biopsias
Compromiso del TGI superior	2 biopsias de cada segmento	Esófago, estómago, duodeno	Biopsias aleatorias y/o de todas las lesiones visibles
Compromiso ileal	Al menos 2 biopsias	Íleon terminal	Biopsias del borde de las úlceras aftosas y de las erosiones, pero no del centro de las úlceras
Lesiones polipoides	Pólipo completo y 2 biopsias de la mucosa vecina	En lesiones seudopolipoides, biopsias aleatorias Siempre se han de realizar biopsias de la mucosa vecina de la polipectomía	Resección completa, (< 5 mm pinza fórceps, > 2.5 cm polipectomía o mucossectomía) si no es posible tatuar el sitio de la biopsia Marcar con tinta el borde de la resección Según tamaño
Pouchitis	Como mínimo 2 biopsias de cada sitio	Bolsa y borde anastomótico	Enviar separadamente e indicar lugar

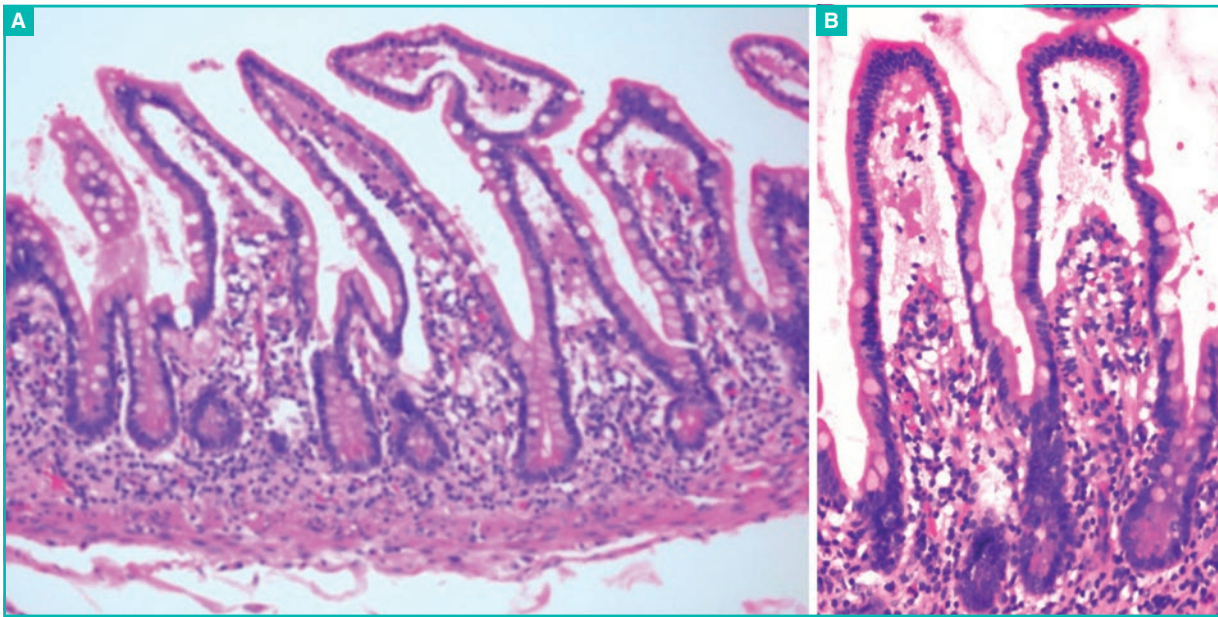


Figura 1. H&E 10x (A) y 40x (B). Intestino delgado normal, con vellosidades digitiformes, elongadas y uniformes; el borde en cepillo está preservado; no hay infiltrado de neutrófilos intraepitelial.

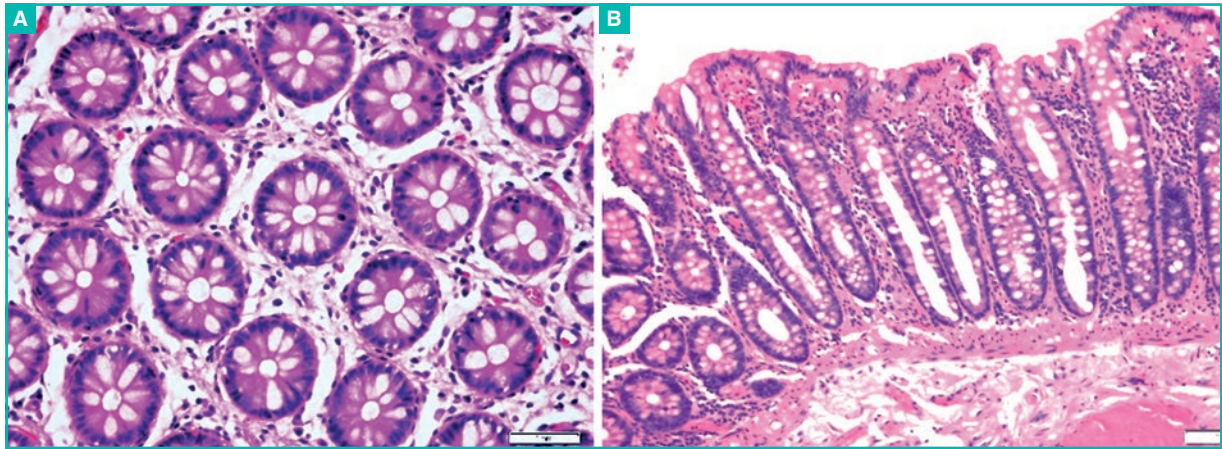


Figura 2. Colon normal. **A:** H&E 40x corte transversal; criptas redondas, regulares en su forma y tamaño, con muy ocasionales linfocitos intraepiteliales. **B:** H&E 10x corte longitudinal; mucosa plana, criptas uniformes dispuestas en forma paralela, que llegan hasta la muscular de la mucosa, con ocasionales linfocitos intraepiteliales, nunca neutrófilos.

del TGI con sospecha o diagnóstico conocido de EII son los siguientes:

- Plasmocitosis basal: encontrada en las fases iniciales de la enfermedad en poco más del 60% de los casos¹³, es uno de los hallazgos más característicos y la única evidencia de enfermedad en los estadios tempranos; incluso se ve antes de encontrar alteraciones arquitecturales o en ausencia de compromiso inflamatorio transmucoso (Fig. 3). En la CU se considera de valor predictivo, y si es el único hallazgo observado, se recomienda

repetir las biopsias, pero no antes de seis semanas^{6,7,14}.

- Cambios arquitecturales: pueden ser variables y focales, y dependen del tiempo de evolución de la enfermedad y de su severidad. No son específicos y pueden encontrarse en una gran variedad de colitis no relacionadas con la EII. La alteración arquitectural, con bifurcación, acortamiento y atrofia glandular con pérdida del moco y aspecto irregular y ondulante de la superficie colónica, es un hallazgo frecuente en la EII (Fig. 4). En la EC ileal hay pérdida

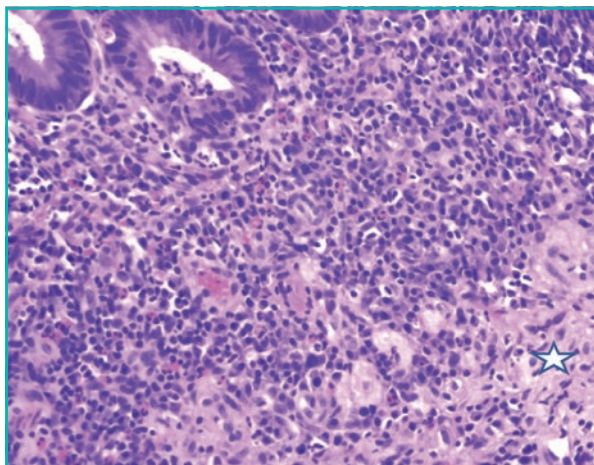


Figura 3. H&E 40x. Plasmocitosis basal. Infiltrado inflamatorio constituido por plasmocitos, que se localiza en la base de la mucosa por encima de la muscular de la mucosa, la cual se indica con el asterisco.

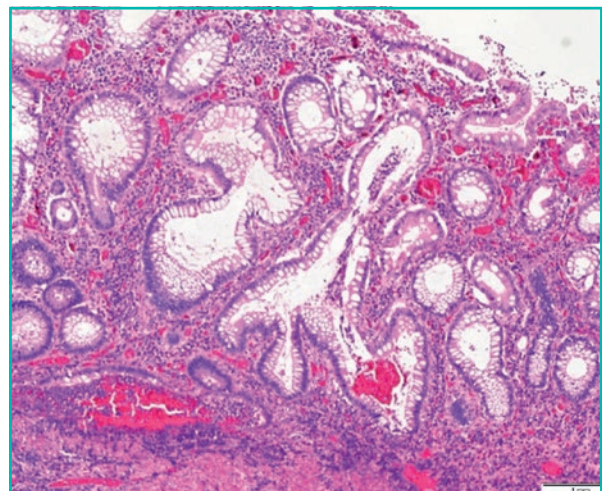


Figura 4. H&E 10x. Alteración arquitectural. Glándulas mucosas de diversos tamaños, formas irregulares, ramificadas.

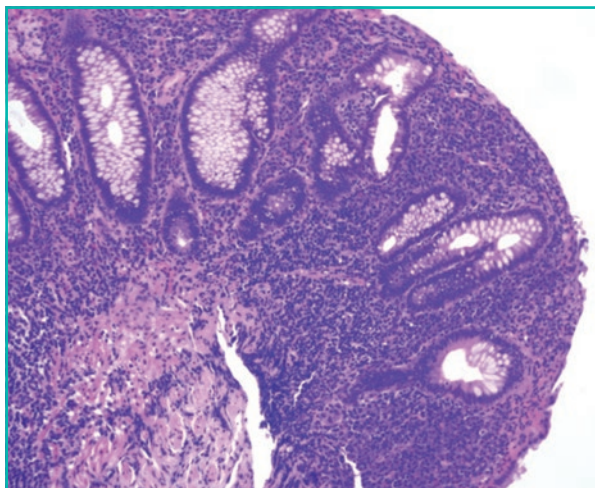


Figura 5. H&E 20x. Aumento de la celularidad de la lámina propia, inflamación difusa de todo el espesor de la mucosa. Adicionalmente se muestra la alteración arquitectural, en un ejemplo de CU.

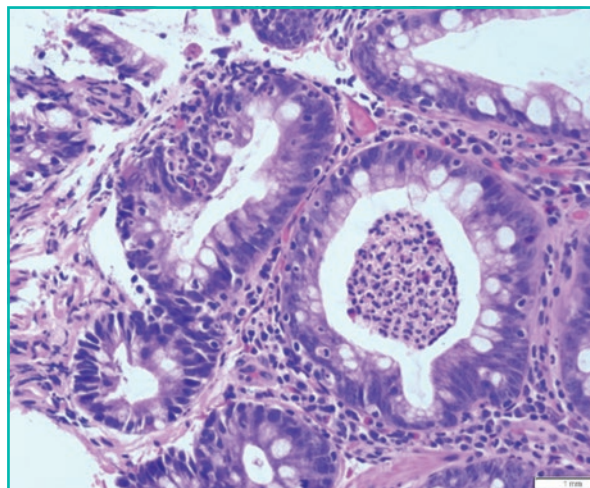


Figura 6. H&E 40x. Inflamación aguda. A la izquierda de la imagen hay un ejemplo de criptitis aguda dada la permeación intraepitelial de células inflamatorias y a la derecha, un absceso críptico con acúmulo intraluminal de polimorfonucleares neutrófilos.

del patrón vellosos. Las vellosidades son cortas y engrosadas, inclusive pueden estar aplanadas. En la población pediátrica los cambios de cronicidad pueden no ser evidentes, pues se presentan más tarde en el curso de la enfermedad^{15,16}.

- Celularidad: la celularidad anormal de la lámina propia se refiere a encontrar aumentada la distribución celular o a la alteración en el tipo de células encontradas, independientemente de las zonas ulceradas. El infiltrado inflamatorio en la enfermedad no tratada se limita a la mucosa y puede ser difuso y continuo (Fig. 5) o variable en intensidad y segmentario. Estos criterios varían según se trate de CU o de EC: difuso y transmucoso o segmentario, focal y transmural, respectivamente, dependiendo también del tiempo de evolución de la enfermedad, de si es una biopsia inicial o en estadio tardío y del tratamiento recibido^{13,14}.
- Inflamación: la presencia de polimorfonucleares neutrófilos es indicativa de actividad inflamatoria aguda. Los neutrófilos intraepiteliales en estas biopsias deben llevar siempre a tratar de establecer una

etiología, y por sí solo no se considera un criterio diagnóstico. En el contexto de la EII, la determinación de la actividad incluye la presencia de neutrófilos acompañados de un número variable de eosinófilos, con criptitis, abscesos crípticos, neutrófilos en el epitelio superficial o en la lámina propia, erosiones y/o ulceraciones (Fig. 6).

- Cambios metaplásicos: son indicativos de cronicidad. La presencia de glándulas que semejan mucosa gástrica pilórica o metaplasia seudopilórica es observada en el compromiso inflamatorio del intestino delgado, pero puede verse en cualquier sitio del colon. En la metaplasia de células de Paneth se encuentran células de Paneth en la mucosa del colon izquierdo o en el recto sigmoide (Fig. 7).
- Cambios estromales: en las biopsias se observa hialinización de la lámina propia, reduplicación y/o hipertrofia de la muscular de la mucosa. La fibrosis de la submucosa se identifica especialmente en las resecciones quirúrgicas.

En la tabla 2 se resumen las principales características histopatológicas de la EII y en la tabla 3, los criterios de actividad y cronicidad.

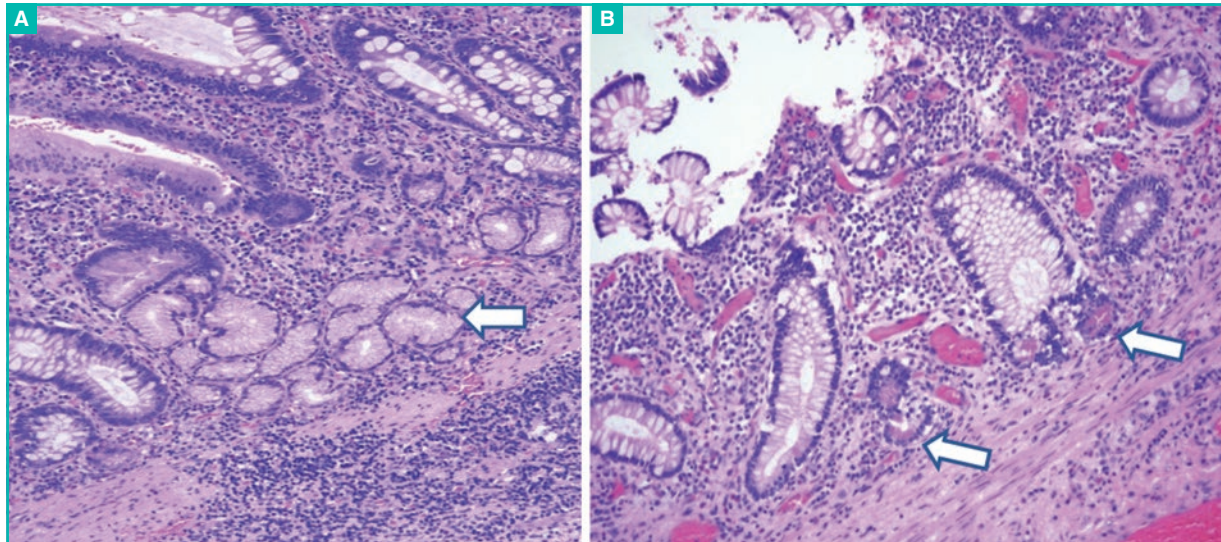


Figura 7. Cambios metaplásicos (se indican con las flechas). **A:** H&E 20x. Metaplasia pseudopilórica en el íleon terminal. **B:** H&E 20x. Mucosa rectal con metaplasia de células de Paneth en unas glándulas distorsionadas.

El proceso de diagnóstico se hace en forma secuencial. Para el análisis de una biopsia cuya sospecha clínica es una EII iniciamos contestando la pregunta «¿La mucosa es normal o está inflamada?». Buscaremos los

cambios morfológicos característicos para favorecer o no esta enfermedad. Es indispensable establecer la presencia de cronicidad y el tipo de inflamación. Algunas de estas características son comunes a la CU y la EC, y otras sugieren una u otra enfermedad, o bien favorecen una colitis no relacionada con la EII¹³.

Debemos observar si existen lesiones individuales en cada sitio afectado y en cada uno de los fragmentos biopsiados, así como identificar actividad inflamatoria aguda y evidencia inequívoca de cronicidad, definir el compromiso como focal o difuso en biopsias del mismo sitio anatómico, determinar si es continuo o segmentario, establecer el predominio de enfermedad en el colon izquierdo o en el derecho y la evidencia de proctitis o de enfermedad anal, evaluar el tipo de compromiso del íleon terminal o del TGI superior y buscar cambios displásicos o neoplasia asociada. Con todos estos datos se formula una hipótesis de trabajo, y aquí es donde el patólogo debe correlacionar con los datos completos de la historia clínica, además de comparar con lo encontrado en biopsias previas especialmente porque durante el curso de la enfermedad los cambios en los patrones de daño de la mucosa están

Tabla 2. Hallazgos morfológicos clásicos de la EII

Claves para el diagnóstico de la EII	Características histopatológicas
Cambios de la arquitectura	Distorsión de la superficie mucosa Distorsión de las criptas Atrofia críptica
Cambios metaplásicos	Metaplasia pseudopilórica Metaplasia de células de Paneth
Cambios inflamatorios	Criptitis aguda Microabscesos crípticos Seudomembranas Plasmocitosis basal Granulomas epitelioides Erosión, úlcera y úlcera aftosa Incremento de folículos linfoides
Cambios estromales	Hialinización de la lámina propia Reduplicación e hipertrofia de la muscular de la mucosa Fibrosis submucosa

Tabla 3. Criterios morfológicos de actividad y de cronicidad

Signos de actividad	Signos de cronicidad
Criptitis aguda	Distorsión arquitectural
Abscesos crípticos	Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con plasmocitosis basal
Erosión del epitelio superficial	Acúmulos o folículos linfoides (más de 2 folículos por milímetro de mucosa) y/o granulomas epitelioides
Ulceración superficial	Metaplasia pseudopilórica o metaplasia de células de Paneth
Úlceras aftosas	Depleción de la mucina
Seudomembranas	Duplicación de la muscular de la mucosa
Trayectos fistulosos	Hialinización de la lámina propia y/o fibrosis de la submucosa

influenciados no sólo por el paso del tiempo sino también por las diferentes terapias recibidas. Finalmente, se debe emitir el informe del estudio anatomopatológico completo con el diagnóstico concluyente o posibles diagnósticos diferenciales, incluyendo el grado de actividad, la presencia o ausencia de cambios displásicos y todos los datos que puedan aportar una información pronóstica y predictiva^{7,12,14}.

Colitis ulcerativa versus enfermedad de Crohn

En una biopsia de la mucosa es prácticamente imposible lograr diferenciar estas dos entidades, ya que hay un solapamiento significativo de los hallazgos microscópicos, y ni aun los más complejos sistemas de puntuación logran diferenciarlas⁵. En la tabla 4 se hace un resumen de aquellas características

Tabla 4. Diferencias histopatológicas más relevantes entre la CU y la EC

CU	EC
Enfermedad difusa y continua con mayores anomalías crípticas, superficie vellosiforme, atrofia críptica, depleción de moco, criptitis y abscesos crípticos	Enfermedad focal o en parches Inflamación focal, compromiso submucoso, distorsión arquitectural con criptitis y abscesos focales. Epitelio de superficie usualmente preservado
Compromiso rectal (proctitis) frecuente	El compromiso ileal y anal es frecuente; el rectal es variable
Mayor severidad a nivel distal	Severidad variable
No hay fistula, las úlceras son superficiales	Trayectos fistulosos y fistulas, úlceras profundas
El compromiso extracolónico no existe o es muy inusual	Compromiso de todo el TGI desde el esófago hasta el ano
Ruptura de criptas, con formación de pseudogranulomas pericrípticos por extravasación de mucina	Granulomas epitelioides
Compromiso mucoso	Compromiso transmural
No hay agregados linfoides o si están presentes, son pequeños, escasos y se localizan por debajo de las úlceras	Los agregados linfoides y la formación de folículos linfoides son frecuentes, en cualquier localización, en especial en la pared del ileon

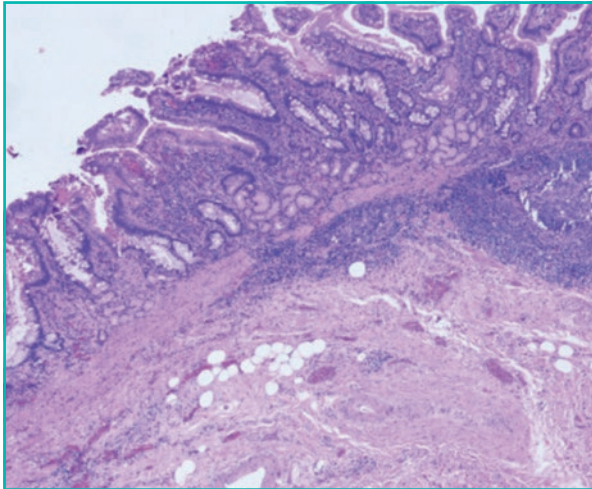


Figura 8. H&E 10x. Enfermedad de Crohn. Imagen del íleon distal con distorsión de la arquitectura vellositaria, inflamación transmural, metaplasia pseudopilórica, engrosamiento de la muscular de la mucosa, fibrosis submucosa e inflamación en parches.

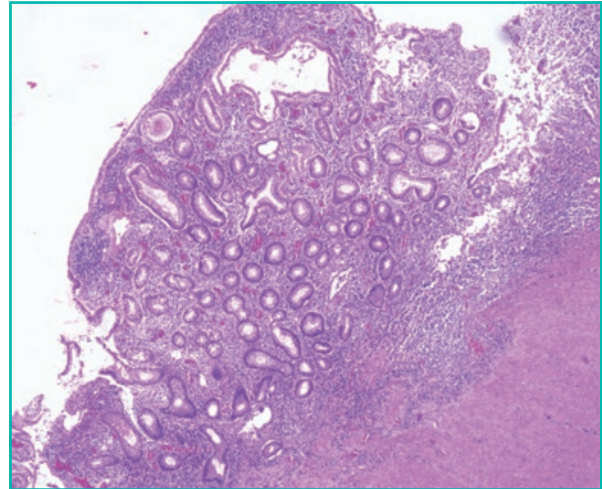


Figura 9. HE& 4x. Colitis ulcerativa, inflamación difusa con ulceración, alteración arquitectural y compromiso inflamatorio predominantemente de la mucosa.

macroscópicas y microscópicas que pueden ayudar a favorecer una u otra.

Con algunas excepciones, en la CU el compromiso inflamatorio de la mucosa es difuso y más severo a nivel del recto sigmoide. Mientras que los cambios focales o segmentarios con compromiso inflamatorio transmural del íleon terminal (Fig. 8) o el colon derecho sugieren más la presencia de EC. El compromiso aislado del colon derecho ocurre en menos del 20% de casos. En el 75% de los pacientes con EC del intestino grueso se desarrollan manifestaciones perianales, incluyendo lesiones de la piel, úlceras y fisuras profundas, enfermedad estenótica o fistulas^{13,14}.

En las biopsias iniciales se encuentra una alteración arquitectural de las criptas con bifurcación, acortamiento y/o atrofia glandular casi en el 100% de los casos de CU (Fig. 9) y hasta en el 70% de los casos de EC, mientras que la arquitectura velliforme superficial se encuentra en la tercera parte de casos de CU y sólo en el 12% de casos de EC¹⁴⁻¹⁷.

Un subconjunto de pacientes con EC puede presentar esofagitis, gastritis, duodenitis con linfocitosis intraepitelial sin alteración de la morfología vellositaria, especialmente en el caso de la población pediátrica¹².

La subclasificación debe basarse en una adecuada correlación clínica, radiológica y endoscópica, junto con los cambios morfológicos observados en la biopsia o el espécimen quirúrgico.

Granulomas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Es posible encontrar granulomas tanto en la CU como en la EC y también en colitis de otras etiologías, especialmente en las colitis infecciosas, pero tienen algunas características diferentes que se deben tener en cuenta y que pueden ayudar a establecer el diagnóstico.

Los granulomas en la EC son los más frecuentes. Se identifican por estar bien formados, ser no necrotizantes, con o sin células gigantes multinucleadas, y tener una localización mucosa, submucosa o transmural. Se identifican en el 30-40% de las biopsias de la mucosa y en el 60-80% de las resecciones quirúrgicas (Fig. 10)^{16,18,19}.

Su prevalencia disminuye con el tiempo y el tratamiento. Es más común encontrarlos en los niños que en los adultos, y empeoran el pronóstico. Se consideran muy característicos

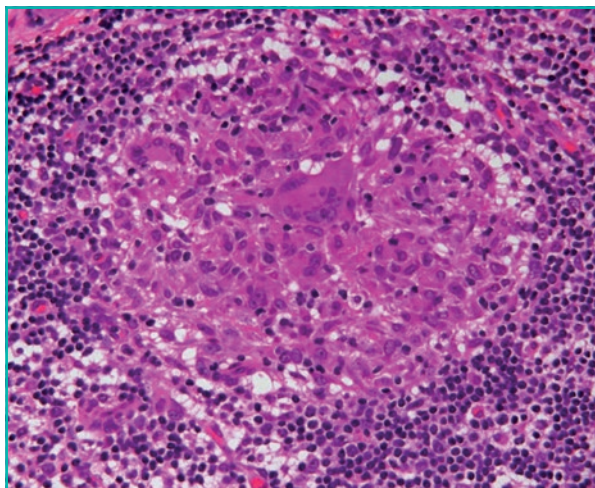


Figura 10. HE 40x. Granuloma de células epitelioides bien formado, con presencia de células gigantes y ausencia de necrosis. Imagen observada en la EC.

en la EC, pero en el 30% de los pacientes con CU se desarrollan granulomas de localización pericriptica¹⁹⁻²². En la EC también se ha descrito un aumento del número de macrófagos, a veces agrupados o microgranulomas; incluso en ocasiones se hacen más visibles con estudios de inmunohistoquímica para CD68²³.

El diagnóstico diferencial incluye principalmente las colitis infecciosas por tuberculosis (TBC), *Salmonella* y *Campylobacter*, y para realizarlo se necesitan estudios adicionales de laboratorio, de histoquímica y/o moleculares^{24,25}.

Colitis inactiva o quiescente y cambios postratamiento

Las biopsias de seguimiento después o durante el tratamiento por EII constituyen un reto para el patólogo, pues pueden llevar a diagnósticos erróneos, en particular cuando la información clínica no está disponible.

La remisión clínica se define como la ausencia de síntomas, sin evidencia endoscópica de inflamación, considerándola como curación de la mucosa, y es el reto terapéutico en esta enfermedad. Alcanzar este objetivo lleva a menos complicaciones, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos relacionados con la

EII. Sin embargo, esto no refleja necesariamente que la enfermedad esté en remisión microscópica. No está claro cuándo considerar la remisión histológica. Los estudios son contradictorios, algunos incluso no utilizan la confirmación histológica, y los datos publicados al respecto son muy variables. Algunos reportes indican que en el 16-100% de casos hay algún grado de inflamación mononuclear en las biopsias de pacientes con remisión endoscópica completa, lo que hace que histológicamente las características puedan ser confusas^{14,26}.

El tratamiento altera la distribución y severidad de la enfermedad, y se han observado parches de mucosa normal o infiltrado inflamatorio dispuesto en forma discontinua donde la actividad puede ser mínima o focal e incluso con preservación arquitectural, recuperación de la mucosa y pocos signos de cronicidad, en ausencia de actividad inflamatoria aguda. En la CU se ha visto una restauración completa de la mucosa rectal en el 34-44% de los pacientes²⁶⁻²⁹.

Puede haber ausencia de la actividad inflamatoria de los neutrófilos, pero el número de eosinófilos usualmente no cambia o es mayor, la plasmocitosis basal disminuye notoriamente e incluso la celularidad de la lámina propia puede ser normal. En la enfermedad clínicamente en reposo, con endoscopia considerada normal, las biopsias de la mucosa pueden reflejar un daño crónico y sostenido, con alteraciones arquitectónicas y atrofia o reducción de la densidad de las criptas. Durante la regeneración, el contenido de mucina se restaura, el infiltrado inflamatorio tiene una densidad variable y, como resultado, la lámina propia puede verse con parches, algunos hiper celulares y otros hipocelulares. La curación histológica se define como la presencia de mínimos cambios en la arquitectura de las criptas, sin erosión, ni ulceración, en ausencia de actividad inflamatoria aguda (Fig. 11)³⁰.

Algunos hallazgos histológicos predicen la recaída en pacientes con enfermedad clínicamente

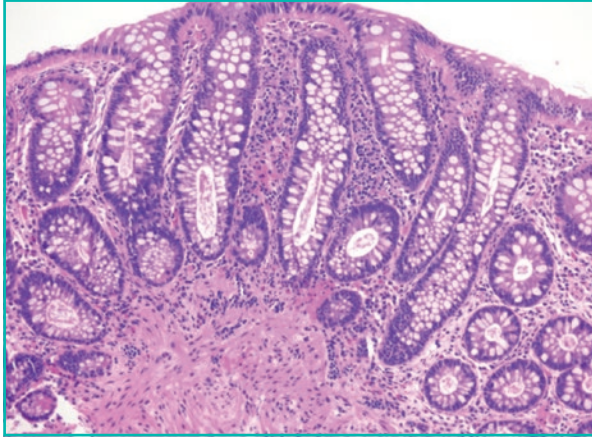


Figura 11. H&E 10x. Colitis inactiva, quiescente. Mínimos cambios de cronicidad e inflamación crónica sin evidencia de actividad inflamatoria aguda.

en reposo; son la presencia de plasmocitosis basal y actividad leve con numerosos eosinófilos^{14,26}.

La curación de la mucosa se considera un predictor favorable a largo plazo tanto en la CU como en la EC y potencialmente puede alterar el curso de la enfermedad. La valoración histológica de la cicatrización de la mucosa es la única manera de establecer de forma un poco más objetiva si los pacientes logran o se mantienen en remisión y si es posible disminuir o suspender la medicación. Sin embargo, mientras que la curación endoscópica de la mucosa está bien definida, la curación histológica aún no lo está, y su implicación y aplicación en la práctica clínica aún deben estudiarse y establecerse con mayor certeza.

La cicatrización de la mucosa puede convertirse en el futuro en una de las medidas de resultado de la gestión clínica, así como de los ensayos clínicos en la EII, pero sigue siendo necesario establecer un sistema de medición validado y más preciso que permita confirmar el verdadero valor pronóstico y predictivo de la remisión histológica, de la curación ultraestructural e incluso de la curación funcional de la barrera mucosa, para lograr el objetivo final del tratamiento, que es la curación de la EII^{29,31,32}.

Esquemas de clasificación

Monitorear y controlar con precisión la magnitud de la inflamación intestinal requiere una combinación de exámenes clínicos, de laboratorio, hallazgos de endoscopia e histológicos, aunque ninguno de estos métodos de monitoreo es absolutamente preciso, y cada uno tiene sus propias fortalezas y debilidades.

El informe patológico en todos los casos de EII debe indicar el grado de actividad de la enfermedad. Se han propuesto varios esquemas para la clasificación histológica que pueden ser útiles para evaluar los resultados del tratamiento y determinar las estrategias de seguimiento, especialmente en la CU, donde la actividad histológica muestra una fuerte correlación con la actividad endoscópica y una correlación moderada con la actividad clínica y serológica; existe menos evidencia registrada para la EC^{13,33-37}.

Existen numerosos índices histológicos que evalúan el grado de actividad, pero ninguno está totalmente validado. No se ha definido un sistema de puntuación ideal, pero el índice Geboes es uno de los más utilizados. Estos esquemas describen las características de la respuesta histológica y definen si hay curación histológica o resolución completa de anomalías, enfermedad quiescente o enfermedad activa³⁸⁻⁴⁰. En la tabla 5 se resume la evaluación que realiza el índice de Geboes para la CU.

La correlación entre el estudio histológico y la clasificación endoscópica, es buena cuando la enfermedad es grave, pero cuando la clasificación endoscópica es ligera-moderada, la actividad histológica puede ser muy variable.

Diagnóstico diferencial

En algún momento durante el curso de la EII encontramos evidencia de cronicidad y actividad, pero estas mismas características son comunes a varias colitis no relacionadas con la EII, que constituyen verdaderos imitadores de esta enfermedad.

Tabla 5. Índice de Geboes para medir la actividad en la CU

Grado 0 Cambios arquitecturales	Grado I Infiltrado inflamatorio crónico	Grado II Lámina propia con eosinófilos (2A), neutrófilos (2B)	Grado III Neutrófilos intraepiteliales	Grado IV Destrucción criptica	Grado V Erosión o ulceración o tejido de granulación
0.0: sin anomalías	1.0: no hay	2A.0 o 2B.0: no hay aumento	3.0: no hay	4.0: no hay	5.0: no hay
0.1: leve	1.1: leve	2A.1 o 2B.1: leve aumento	3.1: < 5% criptas	4.1: probable, aumento local en parte de la cripta	5.1: epitelio reparativo + inflamación adyacente
0.2: leve o moderada difusa o multifocal	1.2: moderado	2A.2 o 2B.2: moderado aumento	3.2: < 50% criptas comprometidas	4.2: probable, marcada atenuación	5.2: probable erosión, epitelio desprendido
0.3: severa difusa o multifocal	1.3: marcado	2A.3 o 2B.3: marcado aumento	3.3: > 50% criptas comprometidas	4.3: franca destrucción criptica	5.3: erosión evidente
					5.4: úlcera o tejido de granulación

La colitis y la enteritis infecciosa usualmente no muestran cambios de cronicidad. Infecciones del TGI producidas por microorganismos como *Campylobacter*, *Shigella* y *Salmonella* simulan en el estudio histopatológico lo descrito en fases iniciales y activas de la EII con presencia de criptitis, abscesos cripticos e infiltrado de neutrófilos en la lámina propia, incluso ulceración y destrucción glandular, sin otros cambios que sugieran cronicidad. Algunas de las colitis causadas por agentes infecciosos pueden desarrollar cronicidad, especialmente *Entamoeba histolytica*, TBC intestinal y Yersinia; estas dos últimas plantean un diagnóstico diferencial con la EC por la presencia de granulomas, y es muy importante identificar el microorganismo causante, dado que el tratamiento inmunosupresor de la EII está totalmente contraindicado en las colitis o enteritis infecciosas^{24,25,41}.

Respecto a las colitis inducidas por fármacos, los antiinflamatorios no esteroideos y el mofetil micofenolato son los principales imitadores de la EII; el antecedente de la ingestión del fármaco y la temporalidad en el inicio de los síntomas son datos importantes para sospechar este diagnóstico^{41,42}.

Las colitis de patrón isquémico pueden tener múltiples etiologías, y dan cambios morfológicos que semejan la EII, especialmente la isquemia crónica. Los pacientes con CU y EC tienen mayor riesgo de tromboembolismo, por lo que cuadros histológicos de colitis isquémica y EII pueden superponerse⁴².

La colitis asociada a enfermedad diverticular es otro de los imitadores más frecuentes desde el punto de vista morfológico, en especial por su localización distal; también acompaña frecuentemente a la CU⁴².

Las enfermedades de transmisión sexual por gonorrea, herpes virus, Clamidia y sífilis dan una imagen morfológica muy semejante al producir una proctitis ulcerativa, y las lesiones a nivel rectal y anal generan estrecheces o fístulas e incluso masas que plantean el diagnóstico diferencial con la EC⁴³⁻⁴⁶.

Displasia y carcinoma colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

Ha habido considerables controversias sobre la terminología y las recomendaciones de

manejo para la displasia relacionada con la EII. El diagnóstico de displasia asociada a colitis es el biomarcador más confiable de malignidad en la colitis extensa y de larga duración. El papel del patólogo es relevante en la vigilancia, para la detección temprana y tratamiento de la neoplasia colorrectal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La displasia de alto grado es la lesión precursora de la progresión a neoplasia, y puede ser endoscópicamente plana, deprimida o polipoide. Las lesiones endoscópicamente resecables deben extirparse y la histología ha de confirmar si la resección de la lesión ha sido completa y la presencia o no de displasia en la mucosa adyacente a la lesión. El diagnóstico patológico de displasia no esperada encontrada en biopsias de mucosa plana o invisibles a la endoscopia obliga al clínico a utilizar técnicas de vigilancia más especializadas, como por ejemplo biopsias dirigidas con colonoscopia de alta definición o con cromoendoscopia. Cuando las lesiones displásicas se hacen evidentes a la endoscopia de alta definición está indicada la resección; si esto no es posible, la decisión de someter al paciente a una colectomía o a una vigilancia continua debe ser individualizada⁴⁷⁻⁵⁰. El diagnóstico diferencial de estas lesiones incluye los pseudopólipos, más prevalentes en la CU que en la EC (74 vs. 7%); se consideran de riesgo intermedio para el cáncer colorrectal y se recomienda una monitorización endoscópica regular⁴⁷.

Conclusión

La comprensión de los aspectos clínicos, quirúrgicos e histopatológicos más relevantes del proceso dinámico de esta enfermedad es fundamental en la interpretación de una biopsia, y para el clínico el entendimiento de un informe patológico veraz y completo debe poder orientar, aclarar dudas y dar una utilidad real para establecer la mejor estrategia de tratamiento y seguimiento, lo cual beneficiará enormemente al paciente con EII.

Bibliografía

1. Lee H, Westerhoff M, Shen B, Liu X. Clinical aspects of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):413-28.
2. Roger M Feakins. Inflammatory bowel disease biopsies: updated. British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-26.
3. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1101-21.
4. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
5. Feakins RM Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 2014 Feb;64(3):317-35.
6. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
7. Cornaggia M, Leutner M, Mescoli C, et al. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4:S293-303.
8. van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):715-22.
9. Bopanna S, Roy M, Das P, Dattagupta S, et al. Role of random biopsies in surveillance of dysplasia in ulcerative colitis patients with high risk of colorectal cancer. *Intest Res*. 2016;14(3):264-9.
10. Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, et al. Random biopsies during surveillance colonoscopy increase dysplasia detection in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):974-81.
11. Sharaf RN, Shergill AK, Odze RD, et al. Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):216-24.
12. Lee H, Westerhoff M, Shen B, Liu X. Clinical Aspects of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. A Review for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):413-28.
13. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-26.
14. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. 2014;464(5):511-27.
15. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(2):190-7.
16. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease Pathology. *Histopathology*. 2006;48(2):116-32.
17. Bressenot A, Geboes K, Vignaud JM, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Microscopic features for initial diagnosis and disease activity evaluation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1745-52.
18. Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology*. 2002;41(1):50-5.
19. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 2014;64(3):317-35.
20. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006;48(2):116-32.
21. Watermeyer G, Thomson SR. Granulomas at initial diagnosis of Crohn's disease signal a poor outcome. *S Afr Med J*. 2015;105(6):480-3.
22. Turner K, Genta RM, Lujan G, Robiou C, Sonnenberg A. Significance of the epithelioid granuloma in biopsies of Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2271-5.
23. Liu S, Russo PA, Baldassano RN, Sullivan KE. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1213-7.
24. Du J, Ma YY, Xiang H, Li YM. Confluent granulomas and ulcers lined by epithelioid histiocytes: new ideal method for differentiation of ITB and CD? A meta analysis. *PLoS One*. 2014;9(10).
25. Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the Most Useful Histopathological Feature in Distinguishing between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis in Endoscopic Biopsy Specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2157.
26. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582-97.

27. Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1628-30.
28. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):429-44.
29. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* 2012;61(11):1619-35.
30. Fron C, Pierry C, Poullenot F, et al. Endoscopic and histologic response to cyclosporine in ulcerative colitis and their impact on disease outcome: A cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016;4(7)8:734-9.
31. Villanacci V, Antonelli E, Geboes K, Casella G, Bassotti G. Histological healing in inflammatory bowel disease: A still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):968-78.
32. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):15-29.
33. Kim DB, Lee KM, Lee JM, et al. Correlation between Histological Activity and Endoscopic, Clinical, and Serologic Activities in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:5832051.
34. Lemmens B, Arijs I, Van Assche G, et al. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1194-201.
35. Mosli M, Bhandari A, Nelson SA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD011256.
36. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(8):957-67.
37. Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, et al. A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(10):1850-61.
38. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):305-13.
39. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut.* 2017;66(1):50-8.
40. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic Markers of Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis in Clinical Remission. Correlates of Histological Inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):991-6.
41. Koutroubakis IE. Spectrum of non-inflammatory bowel disease and non-infectious colitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(48):7277-9.
42. Villanacci V, Manenti S, Antonelli E, Chiudinelli M, Giuliano V, Bassotti G. Non-IBD colitides: clinically useful histopathological clues. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(7):366-72.
43. Lamb CA, Lamb EI, Mansfield JC, Sankar KN. Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. *Frontline Gastroenterol.* 2013;4(1):32-40.
44. Gopal P, Shah RB. Primary Anal Canal Syphilis in Men The Clinicopathologic Spectrum of an Easily Overlooked Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(9):1156-60.
45. Voltaggio L, Montgomery EA, Ali MA, Singhi AD, Arnold CA. Sex, lies, and gastrointestinal tract biopsies: a review of selected sexually transmitted proctocolitides. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(2):83-93.
46. Arnold CA, Roth R, Arsenescu R, et al. Sexually transmitted infectious colitis vs inflammatory bowel disease: distinguishing features from a case-controlled study. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(5):771-81.
47. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1541-51.
48. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 138(2):738-45.
49. Blonski W, Kundu R, Lewis J, et al. Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):698-703.
50. Tontini GE, Rath T, Pastorelli L, Vecchi M, Neumann H. Surveillance strategies for colitis-associated cancer: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(5):427-37.