

Displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución

Dr. Manuel Paniagua Estévez,¹ Dr. Felipe Piñol Jiménez,² Dra. Liset Chao,³ Dra. Elvira Borbolla⁴ y Lic. Aracelys Cendán⁵

RESUMEN

El desarrollo del cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa idiopática guarda estrecha relación con el tiempo de evolución de la enfermedad (más de 10 años) y la extensión de esta (universal). La génesis del cáncer se correlaciona con factores internos y externos presentes en el curso de la enfermedad, como son los ácidos biliares secundarios, considerados por muchos como sustancias citotóxicas y cancerígenas para la mucosa colónica, en concentraciones elevadas. Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo en 35 pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución, para determinar si presentaban displasia. Se encontró displasia en 14 pacientes (41 %) y en 93 % de estos, de bajo grado de severidad. En el grupo de estudio, el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática que se diagnosticó con mayor frecuencia endoscópicamente fue el IV (34,3 %). Se relacionó el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática con el grado de displasia y se observó que no hubo asociación significativa entre ambas variables y que de los pacientes con displasia, 78,6 % presentaron ácidos biliares totales elevados en heces fecales. Solo se diagnosticó un adenocarcinoma moderadamente diferenciado en un paciente con colitis ulcerativa idiopática universal de 20 años de evolución y con ácidos biliares totales en heces fecales elevados. Se concluyó que el pesquijaje de la displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución permitirá realizar un seguimiento sistemático de esta para adoptar la conducta terapéutica adecuada que evite la progresión hacia la malignidad en estos pacientes.

Palabras clave: Colitis ulcerativa idiopática, displasia.

La colitis ulcerativa idiopática es reconocida como un proceso inflamatorio crónico y recidivante, de patogenia desconocida, limitada a la mucosa y la submucosa colorrectal, con distribución difusa y continua.¹⁻⁵

Dentro de las complicaciones locales importantes se encuentra el megacolon tóxico presente en 5 % de los brotes graves;^{3,6,7} hemorragias masivas que, en ocasiones, requieren de colectomía; perforación, incluso en ausencia de megacolon, y estenosis, después de una evolución larga del proceso (10-15 años), localizada generalmente en la región rectosigmoidea .

En los procesos de larga duración (que comienzan desde la infancia) y de extensión amplia, pueden presentarse otras lesiones como: fístulas, fisuras, abscesos, pseudopólipos y degeneración neoplásica.³ Esta última es una de las complicaciones más temibles; así lo han demostrado diversos estudios que reportan incidencias variables de neoplasias en pacientes con colitis ulcerativa idiopática, en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad (aproximadamente más de 10 años), con una incidencia que

oscila entre 5 y 10 %, y llega a aumentar hasta 20 % en aquellos pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad de aproximadamente 30 años.⁸⁻¹⁰

De lo anterior se infiere que el riesgo de aparición de cáncer de colon en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática es mayor que en la población general, en especial, en aquellos casos con más de 10 años de evolución de la enfermedad y de localización extensa. Esta complicación se presenta entre la cuarta y la quinta décadas de vida, mientras que en la población general lo hace entre la sexta y la séptima décadas.^{11,12}

El conocimiento de los mecanismos que regulan el crecimiento y la maduración de las células del epitelio colónico ha motivado que se realicen diversos estudios para precisar de manera precoz las diferentes fallas y mutaciones que ocurren en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática y, al mismo tiempo, dejar establecidos los posibles marcadores de premalignidad en ellos.

En el momento actual los marcadores de premalignidad conceptuados y estudiados son:

Presencia de displasia.

Excreción elevada de ácidos biliares secundarios en heces fecales.

Trastornos cuantitativos del ADN.

Determinación del antígeno carcino-embriónico (CEA) elevado en tejido.

Alteración de la mucina .

Concentración sérica de selenio disminuida.

Trastornos cinéticos de la proliferación celular.

La displasia se define como una alteración neoplásica epitelial proliferativa . Se caracteriza morfológicamente por aumento del núcleo celular, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las criptas celulares y elongación de estas; también pueden existir mitosis anormales.¹³ Por lo regular, la displasia no es un proceso invasivo, pero algunos autores japoneses consideran que potencialmente puede transformarse en un trastorno invasivo.¹⁴ No todas estas alteraciones se encuentran presentes con el mismo grado en las diferentes muestras de epitelio displásico. La displasia puede ser considerada de bajo o de alto grado tomando en consideración la intensidad y extensión de las lesiones; la de alto grado puede incluir un carcinoma *in situ*.

En un estudio de 479 pacientes con colitis ulcerativa idiopática de más de 8 años de evolución se encontró que de ellos 55 (11 %) tenían displasia; al estudiarse más a fondo la displasia, se descubrió que 9 pacientes presentaban cáncer. En otros estudios similares, la incidencia de displasia estuvo entre 8 y 12 %, con 11 % como promedio, lo cual sugiere que en un pesquisaje uno de cada 10 pacientes puede tener displasia.^{15,16}

De lo anterior se deriva que la presencia de displasia, la extensión, el grado de esta y su seguimiento endoscópico sugieren proponer la conducta siguiente:

- Si no hay displasia: seguimiento a largo plazo.
- Si no se puede definir bien la displasia: seguimiento a corto plazo.
- Si la displasia es de bajo grado: seguimiento a corto plazo e indicar colectomía, si está asociada a alguna lesión macroscópica en la que se sospeche malignidad.
- Si se presenta displasia de alto grado de manera repetida (detectada más de una vez en el seguimiento de un año): indicar colectomía.

De todo esto se desprende que cuando se estudia una colitis ulcerativa idiopática es más apropiado hablar de pesquisaje de displasia que de cáncer, pues el riesgo de cáncer es muy bajo en ausencia de displasia.

Dentro de los factores internos más estudiados están los ácidos biliares, especialmente los secundarios, que cuando se incrementan en la luz del colon actúan como agentes citotóxicos y cancerígenos.

En estudios realizados a pacientes con colitis ulcerativa idiopática, a los que se les ha determinado la concentración de ácidos biliares totales y secundarios en heces fecales, se ha encontrado que se hallan elevados y, al mismo tiempo, se ha comprobado que tienen una alta asociación con la aparición de displasia y cáncer de colon.¹⁷

Lo anterior se explica porque los ácidos biliares son capaces de dañar el ADN y producir aumento de la apoptosis, la proliferación y el metabolismo celulares, lo que unido al proceso inflamatorio presente en las colitis ulcerativas idiopáticas por los trastornos de inmunorregulación, hace que estos pacientes sean más susceptibles a la aparición de displasia y cáncer colorrectal, hecho que se presenta con menos frecuencia en la mucosa no inflamada o en etapas de poca actividad inflamatoria de la enfermedad.¹⁸⁻²¹

En la práctica clínica se debe tener en cuenta que la dificultad para reconocer y diagnosticar un cáncer en el curso de una colitis ulcerativa idiopática es mayor que la que existe en otros pacientes, porque suele adoptar la forma de una lesión plana, no vegetante y que no estenosa la luz sino en estadios avanzados.³

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta aquí, hemos realizado un estudio descriptivo-prospectivo en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución, atendidos en nuestro instituto, para determinar la presencia o no de displasia, por la importancia que reviste la detección temprana de lesiones precancerosas en esos pacientes, lo cual nos permitirá constituir un grupo de riesgo para atenderlo de manera sistemática.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo, donde el universo estuvo constituido por pacientes adultos, de 15 años o más de edad, de ambos sexos, con diagnóstico clínico, endoscópico e histológico de colitis ulcerativa idiopática con 10 años o más de evolución y con el consentimiento oral en el período comprendido entre marzo de 2001 y junio de 2002. Se excluyeron los pacientes con complicaciones locales o sistémicas que impidieran la realización de la colonoscopia (megacolon tóxico, hemorragias graves, perforación, estenosis, etc.) y embarazadas.

Una vez aplicados los criterios anteriores, la muestra quedó constituida por 35 pacientes: 17 del sexo masculino con edades entre 15 y 75 años, y 18 del sexo femenino con edades entre 30 y 83 años.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que participaron en la investigación se les realizó un estudio colonoscópico para el cual se utilizó un equipo de la marca Olympus. Una vez introducido el colonoscopio, se examinó toda la mucosa desde el ciego hasta el recto. En aquellos casos en que por dificultad anatómica del colon no se pudo explorar la totalidad de este, para los resultados de esta investigación, se tuvo en cuenta hasta qué región fue examinado el colon.

En las regiones donde se localizó la colitis o donde se observó una lesión elevada o en masa que sugería displasia -dentro o fuera de la colitis-, se tomaron muestras de fragmentos de mucosa, así como en el resto de los segmentos colónicos (colon derecho, transversal, descendente y rectosigmoide) para el estudio histológico. Estas muestras se colocaron en frascos con formol al 10 %, rotulados por segmentos de colon, se taparon para evitar su contaminación y se enviaron al Departamento de Anatomía Patológica del centro donde fueron procesadas y diagnosticadas por un especialista en Anatomía Patológica.

A todos los pacientes se les determinaron los ácidos biliares totales en heces fecales por el método de Corominas modificado. Se consideró como cifra normal hasta 830 mmol/g, y como patológica, las que estuvieron por encima de dicha cifra.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que se midieron en el estudio fueron las siguientes:

Grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática determinados por endoscopia.

Grado I. Eritema, disminución del patrón vascular, edema y friabilidad leve (sangrado al roce) de la mucosa.

Grado II. Eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones. Presencia de pequeña cantidad de sangre. *Grado III.* Afectación severa, sangrado espontáneo. Presencia de úlceras discretas.

Grado IV. Importante cantidad de sangre, úlceras grandes, irregulares, confluyentes, estenosis, pseudopólipos, puentes mucosos, proceso neoproliferativo injertado, fístula y microcolon .

En la clasificación colonoscópica también se tuvo en cuenta la categoría *normal (inactiva)* .

Los criterios endoscópicos propuestos y utilizados en esta investigación están basados en las clasificaciones realizadas por diversos autores.²²⁻²⁴

DISPLASIA Y SU GRADO DE SEVERIDAD

Se consideró como positivo para displasia cuando las células del epitelio superficial y de las glándulas colónicas presentaban una morfología similar a las células de los adenomas colónicos, con pérdida de la uniformidad y la orientación arquitectónica celular, presencia de núcleos grandes e hipercromáticos situados a diferentes niveles de las células y con pérdida de su localización en la base celular, así como que se pudiera observar aumento del número de mitosis en el área examinada.¹³

Esta variable se midió como presente o ausente y se determinaron las frecuencias absolutas y las relativas en cada categoría.

Para determinar el grado de severidad de la displasia se tuvo en cuenta la clasificación propuesta para la displasia presente en la colitis ulcerativa idiopática y se excluyeron las llamadas “falsas displasias ” que se presentan en las intensas crisis de agudización de la enfermedad. La clasificación es la siguiente:

- Positivo para displasia:
 - Bajo grado de displasia
 - Alto grado de displasia
- Negativo para displasia.

Bajo grado de displasia. Se observa la presencia de numerosos núcleos aumentados de volumen e hipercromáticos, situados en la mitad inferior de la célula de forma desordenada, con pérdida de la uniformidad y orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular.

Alto grado de displasia. Presencia de abundantes núcleos aumentados de volumen e hipercromáticos, situados irregularmente en cualquier lugar de la célula, con pérdida de la uniformidad y orientación arquitectónica celular, en el epitelio superficial o glandular, y presencia de escasas mitosis.

En esta variable se determinaron la frecuencias absolutas y las relativas de cada categoría.

Determinación de ácidos biliares totales en heces fecales teniendo en cuenta el resultado histológico siguiente:

- Positivo para displasia y grado de severidad.
- Negativo para displasia .
- Presencia de lesiones malignas.

Las cifras se clasificaron como:

Normales. Ácidos biliares totales en heces fecales hasta 830 mmol/g.

Elevadas. Las que estaban por encima de la cifras normales.

Esta variable se midió calculando la proporción de pacientes en cada una de las categorías mencionadas.

- Presencia de lesiones malignas.

Se tuvo en cuenta todo tipo de lesión maligna diagnosticada histológicamente en los fragmentos de mucosa estudiada. Se realizó la distribución de frecuencias de pacientes según este diagnóstico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron los resultados de las variables medidas, expresadas en número y porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó una prueba Chi cuadrado con un nivel de significación $\alpha=0,05$ para poder relacionar los grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática y las cifras de ácidos biliares totales en heces fecales con la presencia o no de displasia.

Los resultados se presentan en tablas.

RESULTADOS

Al concluir la investigación con 35 pacientes que padecían colitis ulcerativa idiopática con 10 o más años de evolución, se encontró que 14 (41 %) presentaban displasia y 20 (59 %).

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de pacientes según el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática; la mayor frecuencia correspondió al grado IV con 12 pacientes (34,3 %).

Tabla 1. Frecuencia de pacientes según el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución.

Grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática	No.	(%)
Normal (inactiva)	7	(20,0)
Grado I	7	(20,0)
Grado II	5	(14,3)
Grado III	4	(11,4)
Grado IV	12	(34,3)
Total	35	(100,0)

Fuente: Registro de informes de colonoscopias.

Cuando se analiza la frecuencia de pacientes de acuerdo con el grado de severidad de la displasia, se observa que de los 14 que presentaron displasia en 13 (93 %) el grado de severidad fue bajo y solo en 1 (7 %) se diagnosticó alto grado de severidad.

La relación entre los grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática y los grados de displasia se presenta en la tabla 2. El grado bajo de displasia se presentó en cualquiera de los grados de actividad de la enfermedad, lo cual confirma que no existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, en los pacientes estudiados.

Tabla 2. Relación entre los grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática y los grados de displasia

Grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática	Grados de displasia			
	Alto		Bajo	
	No.	(%)	No.	(%)
Normal (inactiva) (n=1)	-	(-)	1	(100,0)
Grado I (n=1)	-	(-)	1	(100,0)
Grado II (n=3)	1	(33,3)	2	(66,7)
Grado III (n=2)	-	(-)	2	(100,0)
Grado IV (n=7)	-	(-)	7	(100,0)
Total (n=14)	1	(100,0)	13	(100,0)

Fuente: Registro de informes de biopsias.

La asociación entre los ácidos biliares totales en heces fecales y la presencia o no de displasia se presenta en la tabla 3. La mayor frecuencia de ácidos biliares totales elevados en heces fecales correspondió a los 11 (78,6 %) pacientes donde la displasia estuvo presente. En ausencia de displasia, la mayoría de los pacientes presentó cifras normales de ácidos biliares totales en heces fecales 17 (85 %), de modo que existe una asociación muy significativa ($p= 0,01$) entre ambas variables.

Tabla 3. Asociación entre los ácidos biliares totales en heces fecales y la presencia de displasia

Displasia	Ácidos biliares en heces fecales			
	Normales		Elevados	
	No.	(%)	No.	(%)
Presente (n=14)	3	(21,4)	11	(78,6)
Ausente (n=20)	17	(85,0)	3	(15,0)
Total (n=34)	20	(58,8)	14	(41,2)

$P < 0.01$.

Fuente: Registro de informes del laboratorio de investigaciones especiales.

En la investigación solo se diagnosticó adenocarcinoma en un paciente y estaba localizado en el sigmoide, instalado en una colitis ulcerativa idiopática de extensión universal, de 20 años de evolución y con ácidos biliares totales en heces fecales elevados.

DISCUSIÓN

Diversos estudios indican que los pacientes con colitis ulcerativa idiopática tienen riesgo de sufrir cáncer colorrectal en un rango de 2 a 8,2 veces más que el resto de la población donde el cáncer colorrectal se presenta aproximadamente en 2 % de los individuos.

Dentro de los factores que influyen en la aparición del cáncer colorrectal en este grupo de pacientes está bien establecido que el tiempo de duración y la extensión de la enfermedad son los más estudiados. Se plantea que la incidencia de cáncer colorrectal en individuos con 10 años de evolución de la enfermedad oscila entre 5 y 10 %, y llega a aumentar hasta 20 % en aquellos con un tiempo de evolución de aproximadamente 30 años.⁸⁻¹⁰ Se debe de considerar la extensión de la colitis; los pacientes con colitis universal o pancolitis son más propensos a desarrollar cáncer colorrectal, el riesgo es de 15 % en comparación con la población normal. El riesgo de desarrollar cáncer de colon con estas 2 condiciones se incrementa aún más cuando coexiste colangitis esclerosante primaria, en cuyo caso la incidencia puede ser mayor que 15 %.^{25,26}

Los datos expuestos han incentivado a varios autores para investigar la presencia de lesiones premalignas en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática que puede evolucionar hacia el desarrollo de cáncer colorrectal, y han concluido que la displasia constituye una de las lesiones premalignas a tener en cuenta en aquellos pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución y extensión universal.¹²

La presencia de displasia en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática es muy variable. Axon y otros en un trabajo realizado en pacientes con colitis ulcerativa idiopática, de 10 años de evolución, encontraron displasia en 55 pacientes (11 %) y que 9 tenían cáncer colorrectal. En otro estudio similar, la presencia de displasia osciló entre 8 y 12 %, lo que sugiere que en estudios de pesquisajes uno de cada 10 pacientes con colitis ulcerativa idiopática puede tener displasia.^{15,16}

Al concluir esta investigación encontramos que la displasia estuvo presente en 41 % de los 35 pacientes estudiados. Estos datos coinciden con lo reportado por otros autores acerca de la presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática universal y de muchos años de evolución, por lo cual se justifica la importancia del pesquisaje de la displasia en dichos pacientes.²⁷⁻²⁹

Los estudios del grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática por colonoscopia reportan resultados muy variados y, en especial, en los pacientes con 10 o más años de evolución, donde las lesiones son más marcadas como resultado del proceso inflamatorio de la mucosa y que se expresa en los grados más severos por la presencia de úlceras grandes, irregulares, confluyentes, estenosis, pseudopólipos, puentes mucosos, fístulas, microcolon y, en algunos casos, proceso neoproliferativo injertado, que corresponden endoscópicamente con el grado IV.^{22,24}

En esta investigación observamos que el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática que tuvo mayor frecuencia fue el IV con 12 (34,3 %), lo cual coincide con lo reportado por otros autores²² que señalan que el grado IV de actividad puede estar presente en la mayoría de los pacientes con colitis ulcerativa idiopática de larga evolución (tabla 1).

El estudio de la displasia y su severidad en pacientes con colitis ulcerativa idiopática constituye un problema para muchos gastroenterólogos y cirujanos ya que no se ha logrado un consenso en cuanto a la conducta que se debe de seguir frente a esta entidad. Diversos autores reportan que en estudios colonoscópicos realizados por primera vez en pacientes con 10 años de evolución de la colitis, se puede encontrar displasia de bajo grado hasta en 29 % de los casos y, asimismo, en estudios de seguimiento en este tipo

de pacientes se ha observado en determinado tiempo una progresión hacia displasia de alto grado, displasia asociada a lesión de masa y cáncer de colon en 19 % de los pacientes. Esto nos hizo reflexionar y nos motivó para realizar el presente estudio por primera vez en el Instituto de Gastroenterología, tomando en cuenta las características y el pronóstico que pueden tener estos pacientes, así como no subestimar la presencia de displasia de bajo grado y dictaminar un seguimiento a corto plazo o decidir realizar colectomía, si, además, la displasia está asociada a alguna lesión macroscópicamente y se sospecha malignidad.²⁸⁻³⁰

Los resultados de esta investigación arrojaron que 93 % de los pacientes con displasia tienen bajo grado de severidad, lo cual es similar a lo reportado por otros autores, quienes señalan que es frecuente poder diagnosticar la presencia de displasia de bajo grado en la colonoscopia inicial realizada en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución. Esto facilita conformar un grupo de alto riesgo que pudiera progresar en un tiempo determinado hacia otro grado de displasia y donde, por último, pudiera aparecer cáncer colorrectal, lo cual se explica porque la presencia de displasia en estos pacientes no es más que el resultado de la respuesta inflamatoria crónica y mantenida, que conduce al aumento de la proliferación y la apoptosis celulares y al daño del ADN, lo cual favorece la aparición de fallas y mutaciones en la replicación celular y se expresa en la progresión de los diversos grados de displasia hasta desarrollar el cáncer de colon.

Cuando se ha establecido la relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerativa idiopática y el grado de displasia presente en pacientes con 10 o más años de evolución de la enfermedad, varios autores reportan que no existe asociación significativa entre ellos, puesto que el desarrollo de la displasia no depende de su grado de actividad, sino de diversos factores moleculares que son los que regulan el desarrollo y crecimiento de la célula, y que cuando fallan estos mecanismos, entonces se desarrolla la displasia.^{15,19,31-33}

En esta investigación los resultados coinciden perfectamente con los reportados por estos autores. En el caso particular de los grados de actividad de la colitis ulcerativa idiopática nos estamos refiriendo a un proceso inflamatorio cuya magnitud puede ser interpretada de diversas formas por los endoscopistas, puesto que en ello influye la subjetividad individual, por lo tanto no tiene por qué coincidir el grado del proceso inflamatorio observado con la intensidad de la displasia, que es una anomalía de la arquitectura celular solo identificable desde el punto de vista histológico y no necesariamente dependiente del proceso inflamatorio (tabla 2).

Otro de los factores involucrados en el desarrollo de la displasia y su evolución hacia el cáncer de colon en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática, son los ácidos biliares, especialmente los secundarios. Se conoce que los ácidos biliares secundarios son sustancias citotóxicas y cancerígenas, puesto que irritan la mucosa y desencadenan una respuesta inflamatoria, y que según la intensidad, persistencia y concentración de estos, no solo desencadenan una respuesta del sistema neuroinmunológico, sino que incrementan la proliferación celular al nivel de la cripta colónica, aumentan la apoptosis y dañan el metabolismo celular, lo que conduce a una reparación defectuosa y, por consiguiente, a la aparición de displasia y, en el peor de los casos, a que se desarrolle cáncer de colon.

En los pacientes con colitis ulcerativa idiopática, los estudios de los niveles de ácidos biliares totales y secundarios en heces fecales han arrojado que se encuentran elevados en una alta proporción, de ahí que se considere que su presencia incrementa el daño de la mucosa colónica, lo cual constituye un factor potencialmente mayor para la progresión hacia la malignidad en este tipo de pacientes.¹⁷

En esta investigación, los niveles de ácidos biliares totales en heces fecales estuvieron elevados en 78,6 % de los pacientes con displasia, mientras que en la mayoría de los que no presentaban displasia las cifras fueron normales; de manera que existe una asociación muy significativa ($p = 0,01$) entre ambas variables, lo que coincide con otros autores que reportan aumentos de los niveles de ácidos biliares en heces fecales en pacientes con diferentes grados de displasia (tabla 3).¹⁷ Esta condición, atribuible a la presencia de ácidos biliares totales elevados en heces fecales, hace de ellos un posible marcador para la progresión hacia la malignidad.

En la presente investigación solo se diagnosticó un adenocarcinoma, en un paciente con colitis ulcerativa idiopática universal, de 20 años de evolución y ácidos biliares totales elevados. Esto constituye un ejemplo de la importancia que tiene el diagnóstico precoz y seguimiento de la presencia de displasia en los pacientes con colitis ulcerativa idiopática y ácidos biliares elevados, para evitar esta temible complicación y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El mayor valor de esta investigación es que ha permitido crear en la institución, por primera vez, un grupo de alto riesgo con pacientes que presentan colitis ulcerativa idiopática, de 10 o más años de evolución, con displasia y ácidos biliares totales elevados en heces fecales, lo cual nos permitirá darles seguimiento y establecer una conducta terapéutica adecuada para evitar la progresión hacia el cáncer de colon.

Al concluir este estudio observamos que la displasia estuvo presente en casi la mitad de los casos estudiados, que los pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución se presentó con mayor frecuencia el grado IV de actividad de la colitis ulcerativa idiopática diagnosticada endoscópicamente, el grado de severidad bajo fue el que con mayor frecuencia se observó en el grupo de pacientes con displasia, no existe asociación significativa entre la presencia de displasia y el grado de actividad de la colitis, que una alta proporción de pacientes con displasia tuvieron ácidos biliares totales elevados en heces fecales, el adenocarcinoma de colon solo se observó en un paciente con colitis ulcerativa idiopática universal de 20 años de evolución, con ácidos biliares elevados en heces fecales.

SUMMARY

Dysplasia in patients with idiopathic ulcerative colitis of 10 or more years of evolution

The development of colorectal cancer in patients with idiopathic ulcerative colitis is closely related to the time of evolution of the disease (more than 10 years) and to its extension (universal). The genesis of cancer is correlated with internal and external factors present in the course of the disease, such as the secondary biliary acids, considered by many as cytotoxic and cancerigenic substances for the colonic mucosa in elevated concentrations. A descriptive prospective study was undertaken in 35 patients with idiopathic ulcerative colitis of 10 or more years of evolution to determine if they

had dysplasia. Dysplasia was found in 14 patients (41 %). 93 % had a low grade dysplasia. In the study group, the most frequently endoscopically diagnosed activity grade of idiopathic ulcerative colitis was grade IV (34.3 %). The activity grade of idiopathic ulcerative colitis was related to the dysplasia grade and no significant association was observed between both variables. 78.6 % of the patients with dysplasia presented elevated total biliary acids in feces. Only a moderately differentiated adenocarcinoma was diagnosed in a patient with universal idiopathic ulcerative colitis of more than 20 years of evolution and with elevated total biliary acids in feces. It was concluded that the screening of dysplasia in patients with idiopathic ulcerative colitis of 10 or more years of evolution will allow to carry out a systematic follow-up to adopt an adequate therapeutic conduct to prevent the progression towards malignancy in these patients.

Key words: Idiopathic ulcerative colitis, dysplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maratka Z. Pathogenesis and aetiology of inflammatory bowel disease. En: De Dombal FT, Myren J, Bouchier LAD, Watkinson G, Softley G . Inflammatory bowel disease . 2 ed. Oxford: Oxford Medical Publications;1993.
2. Vera Mendoza MI, De la Morena Madrigal EJ, Llorente Pérez B, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo (I). Enfermedad de Crohn . Medicine. 1996;7:158-64.
3. De la Morena Madrigal EJ, Panizo Alcañiz J, Vera Mendoza MI, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo (II). Colitis ulcerosa . Medicine. .1996;7:165-71.
4. Hanaver SB. Inflammatory bowel disease . N Engl J Med. 1996;334:841-8.
5. Malatjalian DA. Pathology of inflammatory bowel disease in colorectal mucosal biopsies . Dig Dis Sci.1987;32(Suppl):55S-155S.
6. Kuroki K, Masuda A, Vehara H, Kuroki A. A new treatment for toxic megacolon . Lancet.1998;352:782.
7. Aitola P, Matikainen M, Mattila J. Hepatobiliary changes in patients with ulcerative colitis, with special reference to the effect of proctocolectomy. Scand J Gastroenterol.1998;33:113-7.
8. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Cancer.1992;70:1313-16.
9. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis . Gastroenterology.1992;103:1444-51.
10. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology.1994;107:3.
11. Pietro GA, Lawrence SF. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clin North Am.1999;28:1-26.
12. Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. Gastroenterol Clin North Am. 1997;26:129-39.
13. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. Am J Gastroenterol. 1996;91:864-72.
14. Tsujikawa T, Bamba T. Colon cancer associated with ulcerative colitis and early diagnosis. Nipper Rinsho.1999;57:2608-13.

15. Axon ATR. Cancer surveillance in ulcerative colitis: A time for reappraisal. *Gut*. 1994;35:587-9.
16. Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*.1988;94:1089-91.
17. Hill Mj, Melville DM, Lennard-Jones JE, Neale K, Ritchie JK. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet*.1987;2:185-6.
18. Hill MJ. Bile flow and colon cancer. *Mutat Res*.1990;238:313-20.
19. Cheah PY. Hypotheses for the etiology of colorectal cancer: an overview. *Nutr Cancer*.1990;14:5-13.
20. Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE, et al. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res*.1999;59:2353-7.
21. Schlottmann K, Wachs FP, Christian Krieg R, Kullmann F, Scholmerich J, Rogle G. Characterization of bile salt-induced apoptosis in colon cancer cell lines. *Cancer Res*.2000;60:4270-6.
22. Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*.1994; 89(8 Suppl): S53-S65.
23. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*.1987;317:1625-9.
24. Moran A, Jones A, Asguith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol* .995;30:356-60.
25. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. Molecular basis for risk factors. *BMJ* . 2000; 321: 886-9.
26. Marchesa P, Fazio VW, Lavery IC. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosis cholangitis. *Gastroenterology*.1996;110:A95.
27. Wee A, Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts. *Ann Intern Med*.1985;102:581-7.
28. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*.1994;343:71.
29. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*.1994;107:934-44.
30. Woolrich A, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: The predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 1992;103:431-438.
31. Bosman FT. Dysplasia classification: pathology in disgrace? *J Pathol*.2001; 194:143-4.
32. Eaden J, Abrans K, Mckay H, Denley H, Mayberry J. Interobserver variation between general and specialist gastrointestinal pathologists. When grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*.2001;194:152-7.
33. Wong NA, Mayer NJ, Mackell S, Gilmour HM, Harrison DJ. Immunohistochemical assessment of K 1 67 and P53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology*. 2000;37:108-14.

Recibido: 13 de noviembre de 2002. Aprobado: 22 de mayo de 2003.

Dr. *Manuel Paniagua Estévez*. Instituto de Gastroenterología, calle 25 No. 503 entre H e I, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10 400.

- ¹Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular.
²Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigador Auxiliar.
³Especialista de I Grado en Gastroenterología.
⁴Especialista de II Grado en Bioestadística . Investigadora Auxiliar.
⁵Licenciada en Bioquímica.