

Colitis quística profunda inducida por radiación 27 años después. Reporte de caso

Colitis cystica profunda induced by radiation 27 years later. Case report

José Gustavo García-Acosta^{1a}, Erika Guadalupe Castañeda-Angeles^{1b}

Resumen

Introducción: la colitis quística profunda es una lesión benigna rara y poco frecuente del colon y recto-sigmoides. Histológicamente, se caracteriza por la dilatación quística glandular con producción de mucina y extensión a través de la pared colónica, penetrando en la muscular de la mucosa, submucosa e incluso hasta la muscular propia. Informamos un caso de colitis quística profunda que se produjo en una estenosis colónica inducida por radiación.

Caso clínico: mujer de 66 años con antecedente de carcinoma de células escamosas del cuello uterino estadio IA2, tratada con conización, además de quimioterapia y radioterapia simultáneas. Se administró radiación de haz externo con cobalto-60 en dosis específicas. Después de 27 años presentó evacuaciones diarreicas en, aproximadamente, siete ocasiones, acompañadas de distensión abdominal. A la exploración física se encontró un tumor en el sigmoides; fue referida a un centro hospitalario de tercer nivel, donde se realizó colostomía en asa de transverso izquierdo y sigmoidectomía. En el análisis anatomopatológico se recibió el producto de recto-sigmoidectomía y se encontró una zona de estenosis con mucosa brillante y engrosamiento de la pared. Microscópicamente, se encontraron quistes submucosos llenos de mucina de tamaño variable, recubiertos por una capa de epitelio sin atipia que infiltraba la pared colónica.

Conclusiones: la colitis quística profunda es una enfermedad benigna no neoplásica. El conocimiento de esta entidad patológica asociada con el antecedente de radiación es de importancia, ya que existen pocos casos reportados en la literatura.

Abstract

Background: Colitis cystica profunda is a rare and infrequent benign lesion of the colon and rectum-sigmoid colon. Histologically, it is characterized by glandular cystic dilatation with mucin production and extension through the colonic wall, penetrating the muscularis mucosae, submucosa, and even the muscularis propria. We report a case of colitis cystica profunda that occurred in a radiation-induced colonic stenosis.

Clinical case: A 66-year-old woman with a history of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix, treated with conization in addition to simultaneous chemotherapy and radiotherapy. External beam radiation with cobalt⁶⁰ was administered at specific doses. 27 years later, she presented diarrheal stools approximately 7 times with abdominal distension. On physical examination, a tumor was found in the sigmoid colon; she was referred to a third-level hospital; a colostomy in the left transverse loop and sigmoidectomy were performed. In the pathological analysis, a Rectosigmoidectomy product was received and a zone of stenosis with shiny mucosa and thickening of the wall was found. Microscopically, submucosal cysts filled with mucin of variable size were found, covered by a layer of epithelium without atypia that infiltrated the colonic wall.

Conclusions: Colitis cystica profunda is a benign non-neoplastic disease. Knowledge of this pathological entity associated with a history of radiation is important since there are few cases reported in the literature.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0005-7955-1634^a, 0000-0003-1028-7271^b

Palabras clave

Colitis
Colon
Quistes
Adenocarcinoma
Radiación

Keywords

Colitis
Colon
Cysts
Adenocarcinoma
Radiation

Fecha de recibido: 24/07/2024

Fecha de aceptado: 12/12/2024

Comunicación con:

José Gustavo García Acosta
 jgustavo.garcia@hotmail.com
 614 245 5283

Cómo citar este artículo: García-Acosta JG, Castañeda-Angeles EG. Colitis quística profunda inducida por radiación 27 años después. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6332. doi: 10.5281/zenodo.14617196

Introducción

La colitis quística profunda es una enfermedad benigna no neoplásica rara e intrigante que se presenta en el recto y colon,¹ aunque también se ha descrito en estómago e intestino delgado.² Aunque la colitis quística profunda se ha asociado con una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas del colon,^{3,4} solo se han encontrado cinco casos informados en una revisión de la literatura como una complicación tardía de una lesión por radiación colónica. Se sabe que la radiación causa complicaciones intestinales tanto tempranas como tardías, y se puede considerar a esta entidad como una de ellas.⁵ Reportamos un caso de colitis quística profunda que se produjo en una estenosis colónica inducida por radiación, dirigiendo la atención a la patogenia y las características patológicas de esta entidad, con el propósito de generar un mejor conocimiento y aporte científico.

Caso clínico

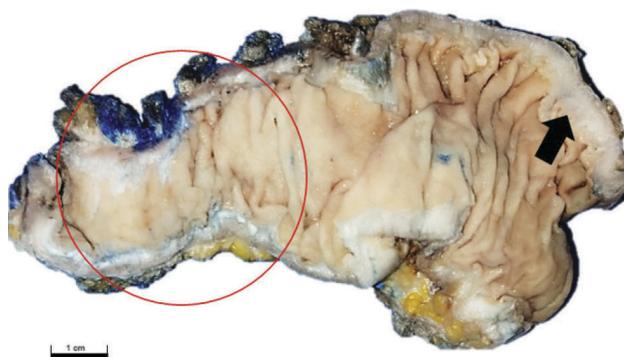
Paciente mujer que fue atendida por primera vez en 1997, a los 40 años, por carcinoma de células escamosas del cuello uterino en estadio IA2, tratada con conización, además de quimioterapia y radioterapia simultáneas. Se administró radiación de haz externo con cobalto-60, en un campo de tratamiento que se extendió desde el espacio entre L4 y L5 hasta la mitad del pubis, en haces opuestos anteroposterior, posteroanterior y dos campos laterales. La dosis administrada fue de 1.8 a 2 Gy/día, 5 días a la semana durante 5 semanas, hasta completar una dosis total de 50 Gy. Después de la primera fracción de radiación, se administró 75 mg/m² de cisplatino, seguido de una infusión de 4000 mg/m², que correspondió a los días 1 a 5 de la radioterapia. Se programaron dos ciclos adicionales de quimioterapia a intervalos de tres semanas. No se administró braquiterapia. Fue dada de alta por Oncología en 2006. En 2011, inició con dolor lumbar de un mes de evolución, sin causa aparente, con irradiación al miembro pélvico izquierdo, se identificaron hipoestesias coexistentes con déficit motor y cuadros diarreicos frecuentes. Se realizó una resonancia magnética que mostró estenosis espinal L4-S1 y espondilolistesis L4-L5 GII degenerativa no lítica. Fue tratada para el manejo del dolor y se le proporcionó terapia de rehabilitación hasta que, en 2018, se realizó cirugía de columna con fijación transpedicular de L4-L5-S1. En ese mismo año, durante sus revisiones médicas postquirúrgicas, la paciente fue diagnosticada con adenocarcinoma invasor de endometrio, grado histológico II (FIGO), moderadamente diferenciado de patrón endometroide, que infiltraba más del 50% del espesor de la pared del miometrio con extensión al canal endocervical, sin permeación linfovascular ni actividad ganglionar, y con límite quirúrgico

libre de neoplasia. Fue tratada con histerectomía subtotal con salpingooforectomía bilateral, pero no fue candidata para radioterapia debido a la falta de asistencia a sus citas médicas. En 2024, comenzó con un cuadro clínico caracterizado por evacuaciones diarreicas sin moconisangre, aproximadamente en 7 ocasiones, acompañado de distensión abdominal, náuseas y vómitos de contenido gástrico. La paciente refirió automedicación con loperamida en dosis de 12 mg en un día. Ingresó al servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza, por sospecha de tumor en el sigmoides, encontrado durante la exploración del tacto rectal. La tomografía computarizada de abdomen (TAC) mostró colon sobredistendido en todas sus porciones, con íleo obstructivo secundario a estrechamiento abrupto de la luz por probable actividad tumoral en la topografía de recto-sigmoides y engrosamiento de la pared en un trayecto de 15 mm. La paciente fue sometida a colostomía en asa de transversal izquierdo y sigmoidectomía. Al servicio de Anatomía Patológica, se recibió un fragmento de colon referido como *recto-sigmoides*, que medía 14 cm de longitud por 6 cm de ancho, con un diámetro del límite quirúrgico proximal de 3 x 2.5 cm y distal de 5 x 1 cm. Había una zona de estenosis de 4.5 x 3 cm, localizada a 3.5 cm del borde proximal y 11 cm del borde distal (figura 1).

Con serosa rugosa, de color violáceo y opaca, en la zona de estenosis la serosa de aspecto rosado, brillante y de consistencia ahulada. Al corte, el espesor promedio de la pared era de 1.3 cm, con mucosa de color violáceo y edematosa (figura 2).

En la zona de estenosis, la mucosa era blanca, brillante con zonas translúcidas. Adyacente a la estenosis había zonas de engrosamiento de la pared que contenía abundante moco, translúcido y filante. Se disecaron 13 ganglios linfáticos.

Figura 1 Fragmento de colon referido como "recto-sigmoides"



Producto de recto-sigmoidectomía donde se observa la zona de estenosis con mucosa brillante (círculo rojo), mucosa con engrosamiento de la pared y apariencia mucoide (flecha negra)

Cuadro I Casos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso.
Canadá	1985	Mujer	38	Paciente con diagnóstico de carcinoma de células escamosas del cuello uterino (estadio II A). Tratada con radiación externa (5000 rads), así como con implantes de radio (8000 mgn horas). Siete años después se examinó por calambres abdominales, distensión y náuseas. El enema de bario mostró una estenosis corta en el colon sigmoide, El examen patológico reveló una estenosis colónica fibrosa con áreas de atrapamiento glandular, consistente con un diagnóstico de colitis quística profunda. Antecedente de radiación: Valiulis AP, Gardiner GW, Mahoney LJ. Adenocarcinoma and colitis cystica profunda in a radiation-induced colonic stricture. <i>Diseases of the Colon & Rectum</i> . 1985;28(2):128-131.
Canadá	1984	Mujer	55	Paciente con antecedente de radiación externa Betatron (5000 rads) e implantes de radio (8000 horas de radio) para el tratamiento de carcinoma escamoso del cuello uterino (estadio IIA) 17 años previo a su padecimiento. Ingresó al hospital por distensión abdominal, donde el enema de bario reveló una estenosis en el colon. Se hizo una sigmoidectomía y al análisis histopatológico se diagnosticó colitis por radiación curada con atrapamiento mural glandular compatible con colitis quística profunda. Antecedente de radiación: Gardiner Gw, Mgauliffe N, Murray D. Colitis Cystica Profunda Occurring In A Radiation-Induced Colonic Stricture. <i>Human Pathology</i> . 1984;15(3):295-298.
Israel	1978	Hombre	57	Paciente con antecedente de nefrectomía derecha por carcinoma de células claras, tratado tras con dos ciclos de irradiación local, con un total de 6.000 rads. Durante los cinco años anteriores al ingreso había tenido estreñimiento, que empeoró durante los cuatro meses anteriores a su hospitalización. Al mismo tiempo, se demostró una estenosis del colon derecho mediante varios exámenes con enema de bario. Se realizó hemicolectomía derecha y el examen histopatológico concluyó que los hallazgos eran compatibles con colitis quística profunda. Antecedente de radiación: Baratz M, Werbin N, Wiznitzer T, <i>et al</i> . Irradiation-Induced Colonic Stricture And Colitis Cystica Profunda. <i>Diseases Of The Colon & Rectum</i> . 1978;21(1):75-79.
Chile	2007	Mujer	35	Paciente con antecedente de cáncer de cuello uterino en etapa Ib2, operado en diciembre de 2000 y tratado posteriormente con quimioterapia y braquiterapia. Seis años después consultó en servicio de urgencia por presentar un día de dolor abdominal cólico difuso, con vómitos abundantes, con abdomen distendido, sensible difusamente. Al tacto rectal se detectó masa rectal indurada (cara anterior) con salida de material purulento. Durante la cirugía de urgencia se observó segmento rectosigmoideo estenótico e indurado. En el examen histopatológico de la pieza, se determinó el diagnóstico de colitis quística profunda. Antecedente de radiación: De Toro CG, Villaseca HM, Roa S. Colitis quística profunda posradioterapia. Caso clínico. <i>Revista médica de Chile</i> . 2007;135(6):759-763.

Figura 2 Corte transmural de pared colónica



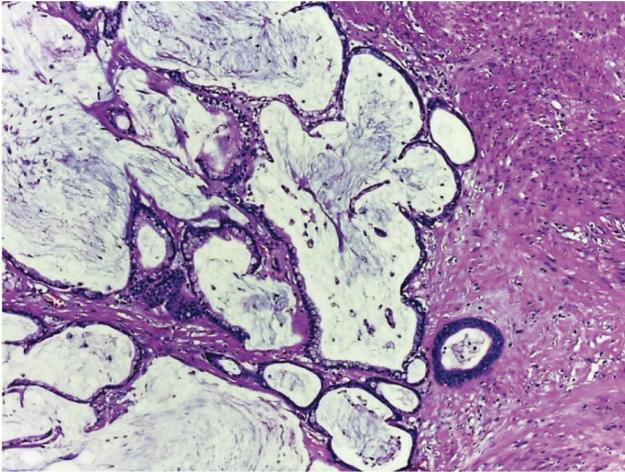
Corte del espesor de la pared del colon. Se observan zonas blancas y brillantes que van de la mucosa y se extiende hasta la capa serosa

Al análisis histopatológico se observaron múltiples herniaciones de glándulas hasta la muscular propia y en contacto con la serosa, de diferentes tamaños con apariencia quística y ausencia de cambios neoplásicos atípicos en el epitelio de revestimiento (figuras 3 y 4)

Los quistes están revestidos por células cúbicas y columnares, con vacuola de mucina intracelular con núcleo redondo y cromática condensada, sin datos de atipia (figura 5).

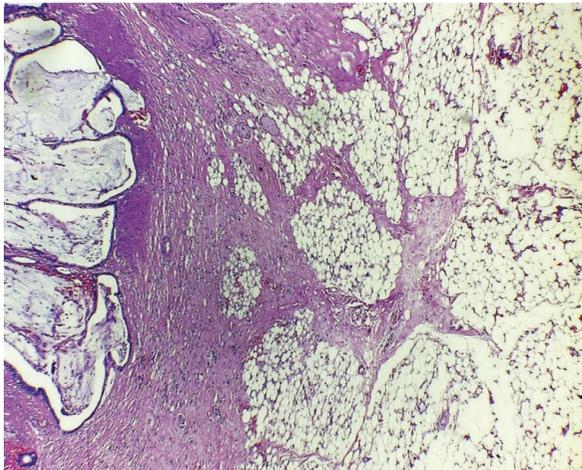
El resto de la mucosa colónica se encontraba con arquitectura parcialmente distorsionada secundaria a glándulas quísticas de varían en tamaño, mucosa suprayacente con cierto grado de hiperplasia benigna y aumento en el espesor de la mucosa con zonas de

Figura 3 Zona de estenosis de colon



En amplificación de 10X. Hematoxilina-eosina. Múltiples quistes que contienen mucina espesa y revestido por un epitelio mucinoso benigno

Figura 4 Zona de infiltración a la muscular propia



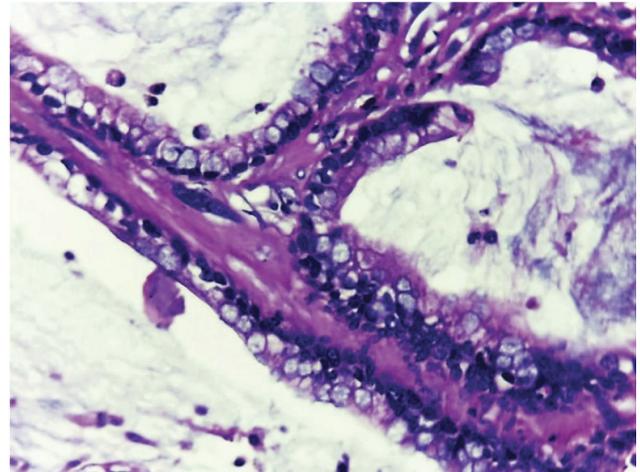
En amplificación de 10X. Hematoxilina-eosina. Cavidades quísticas multifocales que contiene una gran cantidad de moco con extensión a la muscular propia cercano al tejido adiposo de la capa serosa

desfacelación del epitelio superficial. Los ganglios linfáticos no mostraron cambios relevantes (figura 6).

Discusión

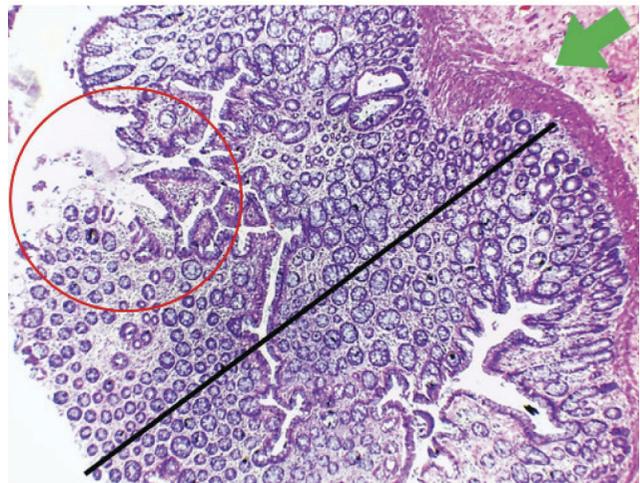
La colitis quística profunda se define histológicamente como el desplazamiento del epitelio glandular hacia las capas más profundas de la pared gastrointestinal, con la formación de quistes llenos de moco.⁶ La etiología exacta sigue siendo difícil de definir, y las teorías propuestas incluyen que la

Figura 5 Revestimiento epitelial de los quistes



En amplificación 40X. Hematoxilina-eosina. Células cúbicas y columnares, con vacuola de mucina intracelular con núcleo redondo, localizado a la base de la membrana basal, sin atipia

Figura 6 Mucosa de colon



En amplificación 10X. Hematoxilina-eosina. Se observa mucosa colónica con distorsión arquitectural de las criptas. Ulceración focal del epitelio (círculo rojo). Hiperplasia benigna de la mucosa (línea negra). Hipertrofia de la muscular de la mucosa (flecha verde)

herniación de la mucosa glandular ocurre como respuesta anómala a procesos inflamatorios, infecciosos, traumáticos o isquémicos.^{7,8}

Esta entidad ha sido reportada con mayor frecuencia en asociación con condiciones inflamatorias de la pared intestinal, como la ileítis ulcerada aguda⁹ y la enfermedad de Crohn.¹⁰

En cuanto a la asociación con otros procesos inflamatorios,

como la radiación, se han descrito pocos reportes de casos de pacientes con antecedentes de radiación y su posterior desarrollo de colitis quística profunda, como lo mencionan Baratz *et al.*¹¹ y De Toro *et al.*¹²

Los cambios crónicos por radiación en el intestino conducen a daños estructurales colaterales severos en las zonas irradiadas, como esclerosis vascular, atrofia de la mucosa, fibrosis de la submucosa y la subserosa y pérdida de tejido linfoide.¹³ Estas lesiones se presentan clínicamente como vómitos, pérdida de peso, anorexia, deshidratación, diarrea e infecciones.¹⁴ En casos graves, puede provocar necrosis intestinal, perforación intestinal e incluso el desarrollo de neoplasias.^{15,16}

En nuestro caso, la paciente, con un carcinoma de células escamosas del cuello uterino estadio IA2, donde la neoplasia no sobrepasaba los 5 mm de invasión estromal, fue tratada con conización, además de quimioterapia y radioterapia simultáneas, consideramos que hubo un sobretratamiento. La radiación que recibió fue directamente sobre estructuras normales, lo que incluso tuvo efectos a nivel de la columna, debutando con estenosis espinal y espondilolistesis.

Según el estudio de Fajardo *et al.*, la lesión crónica de colitis quística profunda causada por radiación ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes después de una dosis de 6000 rad y, a menudo, después de un intervalo libre de síntomas de entre seis meses y 30 años.¹⁷ En el estudio de Fletcher *et al.*, el 8 % de los pacientes que recibían una dosis total de aproximadamente 5000 rad desarrollaban colitis quística por radiación clínicamente grave.¹⁸ En el reporte de caso de Gardiner *et al.*, una paciente de 55 años recibió radiación externa Betatrón (5000 rads), así como implantes de radio (8000 rad-horas) para el tratamiento del carcinoma escamoso del cuello uterino (estadio IIA) y desarrolló colitis quística profunda 17 años después del tratamiento.¹⁹

Tomando en cuenta la conversión de Gy a rad, donde 1 gray (Gy) equivale a 100 rad,²⁰ y nuestra paciente recibió 50 Gy (5000 rad), la dosis de radiación y el intervalo de tiempo (27 años) en nuestro caso son consistentes con estos datos.

Debido a lo anterior, la lesión intestinal inducida por radiación es una de las complicaciones intestinales más comunes causadas por la radioterapia para tumores pélvicos. En un estudio realizado por Shukla *et al.*, donde sometieron a ratas a radiación de dosis baja (4 Gy), evidenciaron que hay redistribución y pérdida de las moléculas de adhesión (occludina, claudinas y moléculas de adhesión de unión) de las células epiteliales y de la membrana basal, tanto en el colon como en el íleon.²¹

El intestino, al ser un órgano altamente vascularizado,

tiene capilares extremadamente susceptibles a la radiación ionizante. En su estudio, Paris *et al.* observaron un claro ejemplo de apoptosis de células endoteliales vasculares intestinales después de la irradiación de 15 Gy en ratones. Esto ocurre de diversas maneras, lo que resulta en hinchazón de las células endoteliales, aumento de la permeabilidad, adhesión y migración de células inflamatorias, y microtrombosis en microvasos.²²

Debido a los hallazgos anteriores, se propone la teoría de que las zonas de descenso glandular que se producen en la muscular de la mucosa pudieron haber sido espacios normales por donde atravesaban vasos y nervios que, posteriormente, se dañaron por el proceso inflamatorio de la radiación, llevando a la penetración del tejido glandular y la formación de quistes submucosos.²³ La peculiaridad del presente caso radica en la baja frecuencia de estudios en los que se ha informado la colitis quística profunda como complicación tardía de la terapia por radiación.²⁴

En nuestro caso, la correlación con los hallazgos encontrados en la pieza macroscópica y en la microscopía (glándulas quísticas que se limitan a la zona de estenosis e infiltran la capa muscular propia) no debe considerarse una característica maligna, ya que no se observan los datos morfológicos de adenocarcinoma de colon (glándulas con revestimiento epitelial con células atípicas, incremento de la relación núcleo/citoplasma, anisocariosis, pleomorfismo nuclear, ausencia de mitosis atípicas, etc.), por lo que se descarta esta posibilidad diagnóstica.^{25,26}

Por ello, la principal importancia del diagnóstico de la colitis quística profunda radica en el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma mucinoso de colon, ya que la manifestación clínica, la apariencia macroscópica y la formación microscópica de quistes de mucina pueden confundirse.²⁷ La invasión a la muscular propia no debe considerarse evidencia de malignidad, a menos que se encuentren criterios celulares de malignidad.²⁸

Conclusiones

La colitis quística profunda es una enfermedad benigna no neoplásica y es importante hacer una correlación estrecha con la historia clínica y los hallazgos histológicos. El antecedente de carcinoma de células escamosas del cuello uterino estadio IA2 y la dosis recibida de radiación y quimioterapia fueron factores importantes que pudieron haber ocasionado los hallazgos histológicos encontrados.

Los criterios diagnósticos histopatológicos son indispensables para diferenciar esta entidad benigna de su contraparte maligna. El conocimiento de esta

entidad patológica es importante, ya que puede imitar un adenocarcinoma mucinoso de colon.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Abe T, Hamamoto M, Nagai T, et al. Colitis cystica profunda mimicking mucinous adenocarcinoma of the rectum diagnosed by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2020;53(04):157-159. doi: 10.1055/a-1224-3347.
2. Lin SH, Liu W, Yan XL. Gastritis cystica profunda. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2024;28(4):592-593. doi: 10.1016/j.gassur.2024.01.024.
3. Dréau A, Barthomeuf C, Balesdent M, et al. L'entérite kystique profonde Enteritis cystica profunda. *Annales de Pathologie*. 2024;44(1):65-68. doi: 10.1016/j.annpat.2023.07.002.
4. Jeruc J, Drobne D, Zidar N. Diffuse colitis cystica profunda in Crohn's disease: A potential diagnostic pitfall. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;27(13):1362. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz059.
5. Roswit BJ, Malsky SB, Reid C. Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. *American Journal of Roentgenology*. 1972;114(3):460-475. doi: 10.2214/ajr.114.3.460.
6. Shimorcid BJ, Parkorcid SK, Park HU, et al. Enteritis cystica profunda with lipoma in the second portion of the duodenum: a case report. *Journal of Yeungnam Medical Science*. 2022;39(1):72-76. doi: 10.12701/yujm.2021.01067.
7. Guest C, Reznick R. Colitis cystica profunda. Review of the literature. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1989;32(11):983-8. doi: 10.1007/BF02552279.
8. Chen G, Jiang W, Yue M. Colitis cystica profunda of the rectum diagnosed by endoscopic submucosal dissection. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2023;115(2):91-92. doi: 10.17235/reed.2022.8994/2022.
9. Dréau A, Barthomeuf C, Balesdent M, et al. L'entérite kystique profonde Enteritis cystica profunda. *Annales de Pathologie*. 2024;44(1):65-68. doi: 10.1016/j.annpat.2023.07.002.
10. Jeruc J, Drobne D, Zidar N. Diffuse colitis cystica profunda in Crohn's disease: A potential diagnostic pitfall. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;27(13):1362. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz059.
11. Baratz M, Werbin N, Wiznitzer T, et al. Irradiation-induced colonic stricture and colitis cystica profunda. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1978; 1(1):75-79. doi: 10.1007/BF02586553
12. De Toro CG, Villaseca HM, Roa S. Colitis quística profunda posradioterapia. Caso clínico. *Revista médica de Chile*. 2007;135(6):759-763. doi: 10.4067/S0034-98872007000600010
13. Lu L, Li W, Chen L, et al. Radiation-induced intestinal damage: latest molecular and clinical developments. *Future Oncology*. 2019;15(35):4105-4118. doi: 10.2217/fon-2019-0416.
14. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;11:470-479. doi: 10.1038/nrgastro.2014.46.
15. Stacey R., Green J.T. Radiation-induced small bowel disease: Latest developments and clinical guidance. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2014;5:15-29. doi: 10.1177/2040622313510730.
16. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3212. doi: 10.3390/ijms20133212.
17. Fajardo LF, Berthrong M. Radiation injury in surgical pathology. Part III. Salivary glands, pancreas and skin. *American Journal of Surgical Pathology*. 1981;5(3):279-96. doi: 10.1097/00000478-198104000-00008
18. Fletcher GH, Brown TC, Rutledge FN. Clinical significance of rectal and bladder dose measurements in radium therapy of cancer of the uterine cervix. *Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine*. 1958;19(3):421-50.
19. Gardiner GW, Mgauliffe N, Murray D. Colitis cystica profunda occurring in a radiation-induced colonic stricture. *Human Pathology*. 1984;15(3):295-298. doi: 10.1016/S0046-8177(84)80196-3.
20. Andiscoa D, Blancob S, Buzzia AE. Dosimetría en radiología. *Revista Argentina de Radiología*. 2014;78(2):114-117. doi: 10.1016/j.rard.2014.06.010.
21. Shukla PK, Gangwar R, Manda B. Rapid disruption of intestinal epithelial tight junction and barrier dysfunction by ionizing radiation in mouse colon in vivo: protection by N-acetyl-L-cysteine. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016;310:705-715. doi: 10.1152/ajpgi.00314.2015.
22. Paris F, Fuks Z, Kang A. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;13(293(5528)):293-7. doi: 10.1126/science.1060191.
23. Geisinger KR, Scobey MW, Northway MG. Radiation-Induced Proctitis Cystica in the Rat. *Digestive Diseases and Sciences*. 1990;35(7):833-839. doi: 10.1007/bf01536796.
24. Baratz M, Werbin N, Wiznitzer T, et al. Irradiation-induced colonic stricture and colitis cystica profunda: Report of a case. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1978;21(1):75-79. doi: 10.1007/BF02586553.
25. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases. 10th ed. Vinay Kumar AKAJCA, editor. Amsterdam.: Elsevier; 2020.
26. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD. Tumours of the colon and rectum. *International Agency for Research on Cancer (IARC), editor. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumours*. 5th ed. Lyon, France: WHO Classification of Tumours Editorial Board; 2019.
27. Rumi N, Cilla S, De Ninno M, et al. Colitis cystica profunda of the rectum with adenomatous dysplastic features: Radiologic-pathologic correlation. *Radiology Case Reports*. 2019;14(6):740-745. doi: 10.1016/j.radcr.2019.03.014.
28. Zhang D, Chen I, Liao X. Small Intestinal Adenocarcinomas Arising in Enteritis Cystica Profunda With Metaplasia: A Report of 2 Cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2021;29(10):759-764.