

# **Mikroszkópos colitis: egy aluldiagnostizált gyulladásoos bélbetegség**

Dr. Szepes Zoltán, Dr. Bor Renáta, Dr. Fábíán Anna

Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

[szepes.zoltan@med.u-szeged.hu](mailto:szepes.zoltan@med.u-szeged.hu)

+36309982609

## **Összefoglaló:**

A mikroszkópos colitis incidenciája emelkedő tendenciájú, aminek oka a megnövekedett felfedezett esetek száma, nem pedig a betegség gyakoriságának valódi növekedése. A betegség két entitás, a lymphocytás colitist és a kollagén colitis összefoglaló neve, közös jellemzőjük klinikailag a vizes hasmenés, életminőség romlást okozva. Elsősorban a hatvan év feletti korosztály a veszélyeztetett, és női dominancia észlelhető. Terápiájában a budezonidnak van kitüntetett szerepe. Utóbbi években egyre több tanulmány foglalkozik ezzel a témával, idén jelent meg az első konszenzus guideline-n.

Kulcsszavak: mikroszkópos colitis, lymphocytás colitis, kollagén colitis, gyulladásoos bélbetegség, biopszia, hisztológia, budezonid

## **Microscopic colitis: an underdiagnosed inflammatory bowel disease**

### **Summary**

The incidence of microscopic colitis shows an increasing tendency that is mainly due to the increased frequency of newly diagnosed cases, instead of the one of the real disease. The term microscopic colitis refers to two disease entities: lymphocytic and collagenous colitis. Clinically, it is characterized by watery diarrhea that results in a substantial loss of the patients' quality of life. Mainly patients above 60 are affected with female predominance. Budesonide plays a crucial role in the therapy of microscopic colitis. Growing number of evidence and guidelines have been published in the topic in recent years; the first consensus study was published this year.

Keywords: microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, inflammatory bowel disease, biopsy, histology, budesonide

A mikroszkópos colitis (MC) a kollagén colitist (CC) és a lymphocitás colitist (LC) magában foglaló, ismeretlen etiológiájú, feltehetően autoimmun eredetű kórkép. A két entitás klinikai megjelenése, hisztopatológiai hasonlósága, a tünetek valamint a terápia azonossága miatt egyként kezelhető, ugyanakkor nem eldöntött, hogy egy betegség két megnyilvánulásáról, vagy ugyanazon betegség eltérő fejlettségi szintjéről van-e szó.<sup>38</sup> Jellemzőjük, hogy a markáns klinikai tünetek, a hasmenés háttérében a kolonoszkópia során nem, vagy csak minimális eltérések észlelhetők, emiatt gyakran összetéveszthetők az irritábilis bél szindróma D (IBS-D) típusával. Amennyiben felmerül az MC lehetősége, a diagnózis felállításához kolonoszkópiára és többszörös biopsziás mintavételre van szükség. Az MC előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat, valószínűbb azonban, hogy nem valós incidencia emelkedéséről, hanem a betegség korábbi aludiagnosztizált voltáról van szó. A legveszélyeztetettebb korosztály a hatvan év felettek, amelyen belül női túlsúly a jellemző.<sup>15</sup> A dohányzás egyértelműen hajlamosít a betegség kialakulására,<sup>10</sup> egyes tanulmányok szerint a betegség kialakulásának akár egy évtizeddel korábbi megnyilvánulását eredményezheti.<sup>44</sup> A diagnosztizált MC nem hajlamosít sem a colorectalis carcinomára (CRC), sem egyéb autoimmun betegségekre, és nem növeli a mortalitást. Megfordítva azonban, bizonyos autoimmun betegségekből pl. coeliakia, rheumatoid arthritis, thyreoditis esetén nagy százalékban lehet találni MC-re jellemző hisztológiai eltéréseket.<sup>45</sup> A mikroszkópos colitis kezelésében elsőként választandó szer a budezonid, a CC-ben mesalazin nem javasolt. Konzervatív kezelés refrakter eseteknél anti-TNF adása jelenthet megoldást, szélsőséges esetben colectomia is szóba jöhet. A mikroszkópos colitis irodalma az utóbbi években növekszik, azonban egyelőre csak néhány randomizált, kontrollált vizsgálat létezik. Idén, 2016-ban jelent meg az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) terápiás útmutatása valamint az első konszenzus tanulmány a Spanyol Mikroszkópos Colitis Csoporttól (Spanish Microscopic Colitis Group).<sup>9, 31</sup> Közleményünk ezek rövid kivonatát tartalmazza.

### **Klinikum, diagnózis**

Mikroszkópos colitis jellemzője a vizes, nem véres hasmenés, emellett hasi fájdalom, fogyás jelentkezhet, amely elsősorban az életminőség romlását okozza.<sup>4</sup> A tünetek időben nem progresszív jellegűek és fluktuálhatnak. A betegek számára a legmegterhelőbb tünet az inkontinencia lehet.

Az elhúzódó vagy periodikus hasmenés leggyakoribb oka a MC, az esetek akár 10-20%-ért is felelős lehet, főleg 60 év feletti nők esetén.<sup>32</sup> A betegség bármely életkorban kialakulhat, típusosan 53-69 éves életkor között. Williams populáció-alapú tanulmányában a 65 év feletti

betegek esetén 5,6-szor gyakrabban találtak MC-t, mint a fiatalabbak között.<sup>45</sup> Bizonyos hajlamosító tényezők esetén a betegség már hamarabb kifejlődhet, így pl. a dohányzás a betegség kialakulását akár 14 évvel is korábbra hozhatja. A nemek arányát figyelve a nők túlsúlya észlehető: a LC esetén 3-9:1, míg a CC esetén 6:1 aránypár állítható fel. A genetikai tényezők helyett inkább hormonális hatás feltételezhető.

Az incidencia és prevalencia adatok földrésztől és a vizsgált időtartamtól függően igen eltérőek. Európai és észak-amerikai adatok alapján mindkét tényező enyhe emelkedést mutat, amelynek oka nem biztos, hogy a betegség gyakoriságának tényleges növekedése, hanem sokkal inkább a felismert esetek növekvő aránya.<sup>33</sup> Ennek okai a következőkben keresendők:

1. A MC egyre szélesebb körben ismert, és mivel a colon nyálkahártyán makroszkóposan eltérés nincs vagy csak minimális, az endoszkópia során empirikusan vett biopsziából állapítható csak meg. Hatvan év feletti betegeknel, endoszkóposan negatív nyálkahártya kép esetén is, markánsan emelkedik a specifikus hisztológiai eltérések aránya, amelyek közül a leggyakoribb eltérés a MC.<sup>18</sup>

2. A biopszia száma és minősége kulcsfontosságú. Mivel a betegségre jellemző a foltos vagy fokális megjelenés, egyazon betegből lehet diagnosztikus, határérték és egészséges, eltérés nélküli mintát is venni, amit csak a megfelelő számú mintavételrel és a kellően kivitelezett, merőleges biopsziával lehet kivédeni. A legbiztosabb MC diagnózist a vastagbél több szegmenséből (jobb colonfél-transversum-descendens-sigma + endoszkóposan látható eltérések) legalább 2-2 biopszia jelenti. Primer biopszia esetén a jobb colonfélből vagy az a transversumból javasolt inkább a mintát venni, ha felmerül a MC lehetősége, az egyedüli rectum biopszia nem elegendő.<sup>9</sup> Bjornbak tanulmányából az derült ki, hogy az MC diagnózisa csak 30%-ban született meg az első endoszkópia során, ugyanakkor másik 30%-ban a kontroll endoszkópia során vett biopszia nem erősítette meg az első vizsgálat alatt igazolt MC-t.<sup>3</sup>

3. A patológus szerepe a diagnózis felállításában megkerülhetetlen, a felvetett MC diagnózisát csak ő tudja igazolni, azonban a hisztopatológiai, nem specifikus, esetenként határérték eltérések miatt a pontos klinikai adatok (előzmények, terápia, anamnézis stb.) nélkül a diagnózis elmaradhat, illetve késhet.<sup>43</sup> A klinikus és a patológus együttműködése nélkülözhetetlen.

4. Ismert tény a MC-vel kapcsolatban a szövettani inter- és intraobserver variáció is, amelynek magyarázata a korábbi eltérő hisztopatológiai kritériumrendszer, valamint a biopsziák helyének és orientációjának hibája.<sup>12</sup>

5. Végül, de nem utolsó sorban az évekkel korábbi tanulmányokhoz viszonyítva a népeiségek öregedő jellegűek (60 év felettek aránya 9,2%-ról 11,7%-ra emelkedett 1990 és 2013 között), így az incidencia adatokat csak az adott, vizsgált időszakra lehet vonatkoztatni.<sup>41</sup>

A betegség gyakoriságára több jellemző adat emelhető ki. Az incidencia adatok - a fentebb részletezett okokból - szélesebb tartományban határozhatóak meg. Spanyol, izlandi és svéd népesség szintű tanulmányokban az MC (LC, CC) incidenciája 1-12 (1,1-5,2 ill. 3,1-4,0) 100.000 lakosra vonatkoztatva évente. Prevalencia 48/100.000 lakos Spanyolországban, 123/100.000 lakos Svédországban, 219/100.000 lakos Minnesotában.<sup>41</sup> Klinikai, hétköznapi használatra jobban értelmezhető talán az a vizsgálati adat, ahol a kolonoszkópia indikációját hasmenés jelentette. Itt a MC előfordulása 9,5% volt. Ha ezt az arányt a 70 év feletti beteg között vizsgálták, akkor minden ötödik betegnél MC-t diagnosztizáltak.

A diagnózis felállításának csúszása több okra vezethető vissza. Az irodalomban az MC-hez társuló hasmenésnek pontos definíciója nem szerepel, így a beteg anamnézise alapján az orvosra van bízva a vizes jelleg és a hasmenések mennyiségének, számának, illetve kóros voltának megítélése. További nehezítő körülmény, hogy a hasmenések periodikusak is lehetnek, spontán szűnhetnek, vagy a csak átmenetileg vagy a tartósabban szedett gyógyszerek is (kumulatív dózis is számít) provokálhatják. Tanulmányokkal alátámasztott ugyanis, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) és protonpumpa gátlók (PPI) egyértelműen fokozzák a betegség kialakulásának kockázatát, míg a szerotonin-receptor inhibitorok (SSRI), angiotenzin-korvertáló enzim inhibitorok (ACEI), béta-blokkoló gyógyszerek inkább csak a már meglévő, enyhébb tüneteket ronthatják, elhagyásukkal a tünetek, vagy az észlelt mikroszkópos eltérések is megszűnhetnek.<sup>22, 41</sup>

A diagnózis górcső alatt születik. Az MC hisztológiai eltéréseknek azonban korrelálnia kell a klinikummal. Az endoszkópos képen többnyire ép nyálkahártya látható, ritkábban enyhe erythaema, nyálkahártya oedema, esetenként fokozott érrajzolat utalhat a betegségre. Egyéb vizsgálatokkal típusos eltérés nem található.

A LC-ben a colon felszíni intraepithel rétegében lymphocytosis (IEL) látható, esetenként enyhe crypta disztorzióval, valamint a lamina propriában emelkedett a krónikus gyulladáshoz sejtek száma (lympocyták és plasmasejtek, néha eosinophil-, és neutrophil granulocyták).<sup>18</sup> Az Európai Patológiai Társaság (ESP) és az Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) hisztológiai konszenzusa alapján LC diagnózisa IEL >20 felett mondható ki (vagyis 20 db intraepithelialis lymphocyt/100 epithelsejt).<sup>21, 37</sup> Korábban a küszöbérték, 15-60 IEL között volt, ami az incidencia adatokat szintén torzította. Szabályos esetben az IEL 5 alatti.

Immunológiailag az IEL sejtei CD8+ citotoxikus T sejtek,  $\alpha/\beta$  T-sejt receptorokkal. A LC-ben a terminalis ileum is érintett lehet, a bolyhok IEL értéke  $>5$ . További patológiai eltérésként vékony kollagén réteg, regeneratív/degeneratív epithelialis eltérések is megfigyelhetőek, valamint fokálisan enyhe, akut gyulladással crypta abscessussal az esetek 30-38%-ban találkozhatunk. A szövettani vizsgálat során az esetek többségében elégséges a hematoxylin és eosin (H&E) kenet készítése, az eltérések sejtdúsága intercryptalisan legtöbb esetben szembeötlő, immunhisztokémia vizsgálat határesetek esetén szükséges.

CC-ben a vaskos, 10-20  $\mu\text{m}$  (akár 70  $\mu\text{m}$ ) subepithelialis kollagén réteg (szabályosan  $<3 \mu\text{m}$ ) a kulcs eltérés. Jellemzően fokális, és nem folyamatos az elhelyezkedése a colon különböző szakaszán, általában a recto-sigmoidalis területen a legvékonyabb. A biopszia során a nyálkahártyára merőleges mintavételre kell törekedni. További hisztológiai eltérésként a jelentős epithelsejt károsodás említhető meg, miközben a cryptaszerkezet többnyire sértetlen, a ritkán megfigyelhető crypta abscessust leszámítva. A lamina propriaiban a mononuclearis gyulladással sejtek száma emelkedett. LC-hez hasonlóan az IEL szintén emelkedett lehet a colonban ( $<20$  IEL) és a terminalis ileumban, 57%-ban ( $>5$  IEL).<sup>40</sup> Trichom festés a H&E kenet bizonytalansága esetén segíthet. A CC egyéb colitistól való elkülönítésében a csak subepithelialis megjelenő tenascin kimutatása segíthet.

Differenciáldiagnózis szempontjából elsősorban a hasonló klinikummal járó, hasmenés domináns IBS okozhat nehézséget, de a pontos anamnézis és az életkor figyelembe vétele segíthet. Az IBD és az ischaemiás colitis elkülönítésében a véres széklet, labor diagnosztika és specifikus hisztológiai jellemzők lehetnek segítségünkre, ráadásul az endoszkópos és egyéb képalkotók is típusos makroszkópos eltéréseket mutatnak. Fertőző colitis esetén a hirtelen kezdet és a labor diagnosztika differenciálhat. A szövettani jellegzetességeket figyelve a gyógyulóban lévő fertőző colitis és gyógyszer okozta (NSAID-k elsősorban) eltérések esetén mutatnak leginkább hasonlóságot az MC-vel.

### **Etiológia**

A CC első esetének leírása 1976-ban történt; krónikus hasmenésben szenvedő beteg colon biopsziájában subepithelialis vaskosabb kollagén réteget észleltek, a kollagén spruehoz hasonlóan.<sup>19</sup> A mikroszkópos colitis leírása első alkalommal 1980-ban Read és munkatársai által történt, esetismertetés formájában, de ekkor még az enyhe colitist nem hozták összefüggésbe a beteg panaszjaival.<sup>39</sup>

A pontos etiológia nem ismert, multifaktoriális eredet valószínűsíthető, amelyben autoimmunitás, lumenális faktor kiváltotta gyulladás, CC esetén esetleg myofibroblast diszfunkció szerepel.

Autoimmunitás:

Közvetett asszociációk utalnak az autoimmun eredetre. Ahogy a legtöbb autoimmun betegség esetén, MC-ben is női dominancia észlelhető. A MC-es betegek 40%-ában (LC 20-60%, CC 17-40%) más autoimmun betegség is megfigyelhető, nevezetesen coeliakia (akár 30%-ban MC-vel együtt fordul elő), autoimmun thyreoiditis, kollagén vasculitis, 1-es típusú diabetes mellitus vagy rheumatoid arthritis. A CC betegekben szignifikánsan emelkedett szérumszintű IgM szintet, valamint konzekvensen magasabb antinuclearis faktor (ANF) szintet írtak le. Néhány esetben perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA) pozitívitásról számoltak be. Specifikus genetikai mutáció nem ismert az MC etiológiájaként, azonban gyakori genetikai eltérést néhány vizsgálatban észleltek. Ilyen például HLA DR3 DQ2 allél, vagy a metalloproteáz 9 (MMP-9) variáció CC-ben.<sup>17, 20</sup>

A széklet antigén szerepe

Többféle lumenális faktor szerepét vetették fel a MC patogenezisében, nevezetesen alimenterális antigén, gyógyszerek, epesav, bakteriális toxinok. A legmeggyőzőbb bizonyíték a lumenális faktorok szerepe mellett, hogy az ileostomával kialakított széklet diverziója a colon nyálkahártya mikroszkópos eltéréseit megszünteti. Hypoallergén diéta az MC tüneteket csökkenti. Azokban a betegekben, ahol a coeliakia és a MC együtt észlelhető, a gluténmentes diétára kedvezően reagál az enteritis és colitis.

Gyógyszerek

A gyógyszerek etiológiai szerepéről megoszlanak a vélemények. Egyes szerzők szerint, a gyógyszerek többsége csak a meglévő betegséget erősíti fel, illetve a szubklinikus tüneteket rontják. A gyógyszerek és a MC etiológiai kapcsolatára pontrendszerrel használnak az irodalomban. NSAID, acetyl-salicilsav (ASA), PPI, H<sub>2</sub>-receptor antagonisták (H<sub>2</sub>RA), SSRI, ticlodipin, akarbóz és sztatinok magas vagy közepes szintű kapcsolatot mutatnak MC-vel.<sup>22, 41</sup> A legjobb evidenciák az MC etiológiájaként szóba jövő gyógyszerek közül az NSAID-k mellett szólnak, elsősorban elhúzódó kezelés esetén. Az is igaz ugyanakkor, hogy az NSAID kezelés mellett kialakuló enteritisek, colitisek megjelenése eltérő, fekélyképződéssel is szövődhetnek, amelyek MC-re nem jellemzőek, így eltérő patogenezis is lehet a két típusú gyulladás hátterében.

## A hasmenés mechanizmusa

MC-ben a hasmenést magyarázataként sokféle mechanizmussal találkozhatunk. Úgy tűnik azonban, hogy a hasmenés súlyossága sokkal inkább a gyulladásos válasz mértékével, sem mint pl. CC-ben a subepithelialis kollagén réteg vastagságával hozható összefüggésbe.

Több vizsgálat arról számolt be, hogy az elektrolit (nátrium és klorid) abszorpció károsodott vagy a szekréció fokozódott MC esetén.<sup>2</sup> Az intraepithelialis barrier csökkenés a tight-junctiont alkotó molekulák downregulációjával magyarázható MC-ben, folyadék és elektrolit veszteséget okozva. A gyulladásos mediátorokat vizsgálva MC-ben emelkedett indukálható nitrogén-oxid-szintáz (iNOS) aktivitás mellett magasabb nitrogén-oxid (NO) szintet mértek. Az emelkedett NFkappaB expresszió fokozza az iNOS aktivitást. L-NMMA-val ki lehetett védeni a folyadék szekréciót, ami a NO oki szerepére utal a hasmenés kialakításában. A fokozott kollagén lerakódás myofibroblast diszfunkcióval hozható összefüggésbe: éretlen intracelluláris matrix (tenascin) lerakódás, kollagén túltermelés és/vagy csökkent fibrolízis.

## Kezelés

### Életmód-változtatás

A pontos anamnézis olyan, az újonnan indult gyógyszeres kezelés esetleges mellékhatására hívhatja fel a figyelmet, amely összefüggésbe hozható a tünetekkel. A dohányzás az egyik legfontosabb rizikó faktora az MC-nek. Ha felmerül a panaszok hátterében az MC lehetősége, a tünetek enyhítése miatt ennek elhagyása szükséges. A klinikai vizsgálatok szerint a dohányzás melletti gyógyszeres kezelés is nehezebb, sokkal gyakoribb a szteroid igény.<sup>11</sup>

### Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés

Nem áll rendelkezésre randomizált, kontrollált tanulmány (RCT) a különböző típusú szerek hatékonyságának összehasonlítására vonatkozóan. Retrospektív klinikai obszervációs vizsgálatban a loperamid az MC kezelésére 71%-ban hatásos.<sup>4</sup> Monoterápiában enyhe vagy közepesen súlyos MC esetén elégséges, de többnyire inkább kombinációs kezelésként javasolható.

### Bismuth

Állatmodellekben a TNBS (6-trinitrobenzen- szulfonsav) indukálta colitisben szignifikánsan csökkentette a makroszkópos és mikroszkópos eltéréseket.<sup>35</sup> Egy kisebb prospektív klinikai vizsgálatban 262 mg/nap adagban 92%-ban klinikai remissziót és 75%-ban hisztológia javulást eredményezett MC-ben.<sup>13</sup>

## **Kolesztiramin**

Nincs RCT MC-ben. Egy retropektív, 27 CC-s betegben végzett vizsgálatban 44%-ban találtak nem megfelelő epesav abszorpciót, amelyeknek 90%-ában hatásos volt a hasmenés kezelésére a gyógyszer használata.<sup>42</sup> Azon betegeknél, ahol nem volt epesav malabszorpció és a CC okozta hasmenést, kétharmaduknál javította a tüneteket. Összességében a CC-s betegek 78%-ban javultak a tünetek epesav-kötő használata esetén.

Az American Gastroenterological Association (AGA) ajánlása alapján második, alternatív kezelésként, ha a szteroidkezelés kontraindikált, remisszió indukciójára, napi három részre osztva 9g javasolható.<sup>31</sup>

## **Aminoszalicilátok (ASA, 5-ASA)**

Egy klinikai, 64 MC-s betegben végzett vizsgálatban 2,4 g/nap mesalazin azonos effektivitást mutatott a 2,4 g/nap mesalazin és kolesztiramin kombinációhoz képest két hetes kezelést követően; a betegek 84%-a javulást jelzett.<sup>6</sup> Ugyanakkor a kombináltan kezelt betegeknél a klinikai javulás hamarabb következett be. Egy másik placebo kontrollált, idő előtt lezárult tanulmányban, a budezonid, mesalazin és placebót hasonlították össze 92 MC-s betegnél, a mesalazin elmaradt a placebohoz képest a klinikai remisszió indukcióban 8 hét után (44 vs. 59,5%).<sup>25</sup>

Az AGA javaslata alapján második vonalbeli kezelésként kell választani remisszió indukcióra napi 3 g dózisban.<sup>31</sup>

## **Budezonid**

Számos randomizált tanulmány bizonyítja a budezonid gyors hatását és a remisszió fenntartását MC-ben, a placebohoz képest. E vizsgálatokban a budezonid klinikai remissziós rátája 77-96%, Odds ratio 12,32 (95%CI: 5,53-27,46), fenntartó kezelés esetén 8,82 (95%ci: 3,19-24,37).<sup>7</sup> A budezonidnak a komplett remissziós aránya is magasabb volt, mint a prednizoloné (82,5% vs.52,9%; OR 4,18; 95%CI: 1,3-13,5), valamint a kezelés leállítása után, a relapszus aránya is kisebb volt (HR 0,38; 95%CI: 0,18-0,85; p=0,02).<sup>14</sup> A budezonid a mesalazinhoz képest is hatékonyabb a remisszió kialakításában (80% vs 44%).<sup>25</sup> A hisztológiai remissziót vizsgálva ebben a tanulmányban 87% következett be budezonid esetén, szemben a mesalazin 45% és a placebo 50%-val. A mellékhatás (leggyakoribb a nasopharingitis, fejfájás, dyspepsia előfordulása) a budezonid, mesalazin és placebo csoportban hasonló volt (47%, 68%, 54%).



Bár a budeszid gyors klinikai javulást eredményez, a kezelés leállítása után magas az MC relapszus arány. A különböző vizsgálatokban ennek szintje akár 26-82%, átlagosan 39 nap után.<sup>5, 23, 24, 26</sup> Magasabb relapszus aránnyal idősebb betegeknél és azon betegek esetén lehet számolni, akiknek a székletszáma a kezelés kezdetekor magasabb volt (>5/nap, HR=1,67) és a hasmenés időtartama elhúzódóbb volt (>12 hó, HR=1,82).

AGA javaslata alapján első vonalbeli kezelésként kell választani remisszió indukciójára, napi egyszeri 9 mg dózisban, 8 héten át. A betegek harmada tünetmentes marad. Fenntartó kezelésre 6 mg napi dózis javasolt 6-12 hónapon át.<sup>31</sup>

### **Immunmodulátorok**

A különböző immunmodulátorok (azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat) hatásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezek is főleg szteroid-refrakter, dependens vagy intoleráns MC betegek kezeléséből származnak, RCT nem áll rendelkezésre.

Egy kisebb vizsgálatban, ahol kilenc budeszid-refrakter vagy kezelésre nem válaszoló CC-s beteget kezeltek methotrexattal (MTX) 15-25 mg/hét dózisban 12 hétig. Négy beteg esetén a kezelést fel kellett függeszteni mellékhatás miatt, egyik beteg sem érte a 12. hétig a remissziót.<sup>27</sup>

Multicentrikus európai vizsgálatban a betegek 41%-a mutatott kedvező választ thiopurin kezelésre, ahol a betegek szteroid-dependensek voltak, vagy sikertelenül kezelték egyéb (loperamid, kolesztiramin, budeszid, mesalamin, vagy methotrexate) gyógyszerekkel.<sup>28</sup> Kilenc szteroid-refrakter, dependens vagy intoleráns beteget kezeltek 2 mg/ttskg/nap azathioprinnel, 26 hónapos utánkövetéssel. A kilencből nyolc beteg (89%) komplett vagy részleges remisszióba került, sikerült a szteroidot teljesen leépíteni.<sup>34</sup> Egy betegnél a hasmenés rosszabbodott, ileostomat készítettek.

### **Anti-tumornekrosis faktor (a-TNF)-alfa**

RCT tanulmány nincs refrakter MC esetén, csak több esetriport és néhány esettanulmány áll rendelkezésre adalimumabbal és infliximabbal. E tanulmányokban közös az indukciós kezelés utáni nagy arányú és tartós terápiás hatás az egyéb kezelésre refrakter betegekben, valamint egyes esetekben az ismert mellékhatások miatti kezelés leállítás szükségessége.<sup>1, 8, 29, 36</sup>

### **Divergáló ileostoma**

MC-ben a divergáló ileostoma, illetve colectomia eredményességére vonatkozóan csak esetismertetések formájában állnak rendelkezésre adatok. A megfigyelés az, hogy tüneti és hisztológiai javulás következett be a diverziós műtétet követően, azonban a diverzió

megszűntetésével a klinikai tünetek és a szövettani eltérések egyaránt visszatértek.<sup>16, 30, 46</sup> Egy esetismertetés számolt be jelentős életminőség javulásról sikeres ileoanalís pouch műtétet követően.

### **Következtetés**

A mikroszkópos colitis az elmúlt évtizedek alatt a ritkán diagnosztizált betegségből az egyik leggyakoribb oka lett a vizes hasmenésnek. Ennek oka többértű, ezek közül a gyakoribb biopsziás mintavétel az endoszkóposan ép vastagbél nyálkahártyából és az egységesített diagnosztikus kritériumrendszer felállítása emelendő ki. Az MC életminőséget rontja, női túlsúly jellemzi. A panaszok jellege gyakran összetéveszthető a jóval gyakoribb IBS-sel, ezzel csúszhat a diagnózis felállítása. A diagnózis csak a megfelelően vett vastagbél biopsziás mintából állítható fel. Mivel a betegség a hatvan év feletti korosztályt érinti leginkább, esetükben az endoszkópia során szükséges a megfelelő helyekről, ép makroszkópos nyálkahártya esetén is mintákat venni.

1. Aram G, Bayless TM, Chen ZM, Montgomery EA, Donowitz M, Giardiello FM: Refractory lymphocytic enterocolitis and tumor necrosis factor antagonist therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(4): 391–394.
2. Barmeyer C, Erko I, Fromm A, Bojarski C, Allers K, Moos V, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD: Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 143–148.
3. Bjørnbak C, Engel PJH, Nielsen PL, Munck LK: Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1225–1234.
4. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39(6): 846–851.
5. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF: Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58(1): 68–72.
6. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G: Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6): 809–814.
7. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD: Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 235–241.
8. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F: Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5(6): 612–618.
9. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, Fernández-Salazar L, García-Planella E, Guagnozzi D, Lucendo AJ, Manceñido N, Marín-Jiménez I, Montoro M, Piqueras M, Robles V, Ruiz-Cerulla A, Gisbert JP: Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(3): 400–426.
10. Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M,

- Esteve M, Viver JM: Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411–417.
11. Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM: Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(7): 1470–1476.
  12. Fiehn AMK, Bjørnbak C, Warnecke M, Engel PJH, Munck LK: Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol* 2013; 44(11): 2461–2466.
  13. Fine KD, Lee EL: Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114(1): 29–36.
  14. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus E, Pardi DS: Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(2): 256–259.
  15. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Kammer PP, Pardi DS: The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838–842.
  16. Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S: Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109(2): 449–455.
  17. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Ilonen J, Karttunen RA: Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(4): 276–282.
  18. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehle S, Geboes K, Münch A: Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015; 66(5): 613–626.
  19. Lindström CG: Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 2016; 11(1): 87–89.
  20. Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehle S: Allelic variation of the matrix metalloproteinase-9 gene is associated with collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(11): 2295–2298.
  21. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de

- Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10): 827–851.
22. Masclee GMC, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MCJM: Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 749–759.
23. Miehke S, Hansen JB, Madisch A, Schwarz F, Kuhlisch E, Morgner A, Teglbjaerg PS, Vieth M, Aust D, Bonderup OK: Risk factors for symptom relapse in collagenous colitis after withdrawal of short-term budesonide therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(13): 2763–2767.
24. Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, Vogel G, Andersen M, Meier E, Baretton G, Stolte M: Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1510–1516.
25. Miehke S, Madisch A, Kupcinskis L, Petrauskas D, Böhm G, Marks HJ, Neumeyer M, Nathan T, Fernández-Bañares F, Greinwald R, Mohrbacher R, Vieth M, Bonderup OK: Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(5): 1222–1230.
26. Münch A, Bohr J, Miehke S, Benoni C, Olesen M, Öst Å, Strandberg L, Hellström PM, Hertvig E, Armerding P, Stehlik J, Lindberg G, Björk J, Lapidus A, Löfberg R, Bonderup O, Avnström S, Rössle M, Dilger K, Mueller R, Greinwald R, Tysk C, Ström M: Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016; 65(1): 47–56.
27. Münch A, Bohr J, Vigren L, Tysk C, Ström M. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 149–152.
28. Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(8): 795–798.
29. Münch A, Ignatova S, Ström M: Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(1): 59–63.
30. Münch A, Söderholm JD, Wallon C, Ost A, Olaison G, Ström M: Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut* 2005; 54(8): 1126–1128.

31. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 242–246.
32. O’Mahony OH, Burgoyne M, Going JJ: Specific histological abnormalities are more likely in biopsies of endoscopically normal large bowel after the age of 60 years. *Histopathology* 2012; 61(6): 1209–1213.
33. Pardi DS, Loftus EV, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ, Sandborn WJ: The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56(4): 504–508.
34. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120(6): 1483–1484.
35. Peterson TC, Cleary CE, Shaw AM, Malatjalian DA, Veldhuyzen van Zanten SJ: Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci* 2000; 45(3): 466–473.
36. Pola S, Fahmy M, Evans E, Tipps A, Sandborn WJ: Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 857–858.
37. Rasmussen J, Engel PJH, Wildt S, Fiehn AMK, Munck LK: The Temporal Evolution of Histological Abnormalities in Microscopic Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 262–268.
38. Rasmussen MA, Munck LK: Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79–90.
39. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS: Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78(2): 264–271.
40. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, Ayata G, Shaz B, Dorfman DM, Wang HH, Antonioli DA, Farraye FA, Odze RD: The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(11): 1484–1492.
41. Tong J, Zheng Q, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z: Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 265–276.

42. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H: Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46(2): 170–175.
43. Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K: Are collagenous and lymphocytic colitis different aspects of the same disease? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(12): 1448–1453.
44. Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, Larsson L, Ström M, Hjortswang H.: Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(11): 1334–1339.
45. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, Beck PL: Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(1): 35–40.
46. Williams RA, V Gelfand D: Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 2147.