

# Mikroskopowe zapalenie jelita grubego – problem, o którym należy pamiętać

Microscopic colitis – a problem to remember

Barbara Skrzydło-Radomańska, Piotr Radwan

Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Akademia Medyczna, Lublin

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (2): 74–78

**Słowa kluczowe:** mikroskopowe zapalenie jelit, zapalenie kolagenowe, zapalenie limfocytowe.

**Key words:** microscopic colitis, collagenous and lymphocytic colitis.

---

**Adres do korespondencji:** prof. AM dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska, Klinika Gastroenterologii, SPSK nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel./faks +48 81 742 54 21

## Streszczenie

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) obejmuje zapalenie kolagenowe, limfocytowe i nieokreślone mikroskopowe zapalenie okrężnicy. Występuje najczęściej po 50. roku życia, częściej u kobiet. Etiologia jest nieznana, rozpatrywane są czynniki infekcyjne, immunologiczne, hormonalne, genetyczne. Zaobserwowano związek MZJG z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, przeciwplatek, inhibitorów pompy protonowej. Schorzenie to występuje częściej niż sądzono i manifestuje się uciążliwą przewlekłą biegunką, jednak z dobrym rokowaniem. Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna wycinków błony śluzowej zarówno z prawej, jak i lewej okrężnicy pomimo braku zmian makroskopowych w kolonoskopii. Proponowane leczenie obejmuje leki przeciwbiegunkowe, w tym zasadowy salicylan bizmutu, leki przeciwzapalne, takie jak mesalazyna, czasem immunosupresję, a przede wszystkim steroidy, wśród nich budesonid, który jest najskuteczniejszy.

## Wstęp

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) stanowi ważną przyczynę przewlekłej biegunki i nie jest tak rzadkim problemem, jak do niedawna powszechnie przypuszczano, nie doceniając potrzeby harmonijnej i wnikliwej współpracy między klinicystą, endoskopistą i histopatologiem. Współpraca ta bowiem stanowi podstawę prawidłowej diagnozy i dzięki niej przed 30 laty Lindstrom po raz pierwszy opisał przypadek pacjenta z przewlekłą biegunką, bez makroskopowych odchyłań w badaniu endoskopowym, natomiast z widoczną pod mikroskopem pogrubiałą warstwą kolagenu pod nabłonkiem w pobranych wycinkach [1].

## Abstract

Microscopic colitis encompassing collagenous colitis, lymphocytic colitis and non-specific microscopic colitis, is a common cause of chronic watery diarrhoea in middle-aged and elderly people, especially women. Its etiology is unknown – infectious, immunologic, hormonal and genetic factors are suspected. An association between use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or proton pump inhibitors and microscopic colitis has been noticed. The disease is more common than it was thought to be. The long-term prognosis is good. Colonoscopy shows normal colonic mucosa, but microscopic diagnostic changes are found in biopsies from both the right and left sides of the colon. In the treatment antidiarrheals with especially bismuth subsalicylate, aminosaliclates, immunosuppressive agents and corticosteroids (budesonide) are proposed.

W 1980 r. Read i wsp. sformułowali termin *mikroskopowe zapalenie jelita grubego* do opisania pacjentów cierpiących na przewlekłą wodnistą biegunkę, niewykazujących zmian endoskopowych, lecz ze stwierdzanymi w badaniu histopatologicznym naciekami zapalnymi [2]. W zależności od uwidocznionych zmian mikroskopowych grupa MZJG obejmuje 3 rodzaje zapalenia:

- kolagenowe zapalenie jelita grubego (KZJG), w którym występuje pogrubienie podnabłonkowej warstwy kolagenu powyżej 10  $\mu\text{m}$  (przy normie 3–7) z ogólnym wzrostem liczby komórek zapalnych, w tym limfocytów w blaszce właściwej;
- limfocytowe zapalenie jelita grubego (LZJG), w którym występuje zwiększona liczba limfocytów śródna-

błonkowych (ponad 20 na 100 komórek nabłonkowych) oraz towarzyszący wzrost liczby komórek zapalnych w blaszce właściwej, ale bez pogrubienia warstwy kolagenu;

- nieokreślone mikroskopowe zapalenie jelita grubego (NMZJG), w którym brak pogrubienia warstwy kolagenu, występują nacieki komórek zapalnych oraz limfocyty, lecz w liczbie mniejszej niż 20/100 komórek nabłonka oraz nie stwierdza się żadnego z konwencjonalnych kryteriów rozpoznawania zwykłych postaci nieswoistych chorób zapalnych jelit (wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ani choroby Leśniowskiego-Crohna) [3].

Bardzo istotny z punktu widzenia diagnostycznego jest fakt, że zmiany histopatologiczne dotyczą całego jelita grubego, mogą być najbardziej nasilone w prawej połowie okrężnicy, a nawet można je stwierdzić w końcowym odcinku jelita cienkiego.

Istnieją sprzeczne poglądy na to, czy opisane powyżej zmiany histopatologiczne charakteryzują różne choroby określone wspólnie mianem mikroskopowego zapalenia jelit, czy też są to różne formy tego samego schorzenia? Wątpliwości te wynikają m.in. z faktu, że w różnych biopunktach od tego samego pacjenta można stwierdzać pogrubienie warstwy kolagenu w jednym obszarze, a w innym jego brak, natomiast z obecnością zwiększonej liczby limfocytów śród nabłonkowych [4]. Jeszcze inne rozważania dotyczą hipotezy, że mikroskopowe zapalenie jelita grubego może być stanem poprzedzającym nieswoistą chorobę zapalną jelit lub następującym po niej, lecz prawdziwy związek pomiędzy nimi nie został jeszcze ustalony [5, 6].

## Epidemiologia

Pomimo zrozumiałych trudności w ocenie częstości występowania i zachorowalności na MZJG opartej na ocenie kolonoskopowej, a zwłaszcza histopatologicznej oraz świadomości, że wiele przypadków zostaje przeoczonych, w latach 90. XX w. ustalono, że kolagenowe zapalenie okrężnicy występuje z częstością od 0,6 do 5,2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, zaś zapalenie limfocytowe – od 3,7 do 4,0 przypadków na 100 tys. osób rocznie, z tendencją wzrostową [7].

Średnia wieku chorych wynosi ok. 55 lat, z przewagą kobiet, zwłaszcza w przypadku zapalenia kolagenowego, gdzie współczynnik kobiety/mężczyźni waha się od 4,8:1 do 9,0:1. Wśród pacjentów z zapaleniem limfocytowym różnica ta jest mniejsza i współczynnik wynosi odpowiednio od 2,7:1 do 5,0:1 [7].

## Patogeneza

Etiologia i patogeneza zapalenia mikroskopowego jelita grubego, tak jak klasycznych nieswoistych chorób

zapalnych jelit, pozostaje niewyjaśniona. Zważywszy na przewagę płci żeńskiej w obu postaciach choroby, nasuwa się hipoteza wpływu hormonalnego lub etiologia autoimmunologiczna, za którą dodatkowo przemawia współistnienie schorzeń tarczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby trzewnej czy cukrzycy. Związek z chorobami autoimmunologicznymi manifestuje się najsilniej w zapaleniu kolagenowym, gdzie współistnienie to sięga 24% [3].

Istnieje jednak wiele innych propozycji prób wyjaśnienia etiopatogenezy MZJG.

Jedną z nich rozpatruje rolę czynników infekcyjnych, w tym *Clostridium difficile*, *Yersinia*, a nawet *Helicobacter pylori* jako przyczyny pierwotnego uszkodzenia ściany jelita i ekspozycji na toksyny zawarte w kale i na bliżej niezdefiniowane antygeny [4, 7, 8].

Publikowano również wyniki badań, które sugerują rolę *Escherichia coli* w patogenezie limfocytowego zapalenia [9].

Innym czynnikiem uczestniczącym w etiopatogenezie MZJG mogą być niektóre leki. Dane z literatury donoszą o związku z zażywaniem simwastatyny, flutamidu, tiklopidyny [10], niektórych inhibitorów pompy protonowej [11, 12], lecz najczęstsze są doniesienia o powiązaniu wystąpienia objawów choroby ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Już podczas zbierania wywiadów lekarskich u pacjenta z przewlekłą biegunką informacja o przyjmowaniu preparatów z tej grupy leków jest bardzo pomocna i może nasuwać podejrzenie MZJG.

W jednym z największych dotychczas przeprowadzonych badań w Wielkiej Brytanii przedstawiono mocną sugestię związku między stosowaniem NLPZ a mikroskopowym zapaleniem jelita grubego u 36% pacjentów, niezależnie od typu MZJG, natomiast interesujące jest, że w tym badaniu u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem MZJG w wywiadach udokumentowano stosowanie NLPZ [3]. Również wcześniejsze badania Wang'a i wsp. potwierdzają, że MZJG jest jednostką heterogenną, a 50% pacjentów z tej grupy przyjmowało NLPZ w chwili rozpoznania [13]. NLPZ są lekami szeroko stosowanymi i obciążonymi licznymi działaniami niepożądanymi zarówno w obrębie górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Postuluje się, że leki z tej grupy, być może podobnie jak toksyny lub metabolity bakteryjne, powodują wzrost przepuszczalności bariery nabłonka jelitowej błony śluzowej, co umożliwia antygenom czy toksynom ze światła jelita wywoływać reakcje ze strony układu immunologicznego [4].

Wśród czynników etiopatogenetycznych MZJG rozpatrywane są również zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, potwierdzenie tej teorii wymaga dalszych badań.

Opisano również przypadki rodzinnego występowania MZJG, a hiszpańscy autorzy wykazali związek mikroskopowego limfocytowego zapalenia jelita grubego z haplotypem HLA-DQ2, co jednak wymaga dalszych potwierdzeń [14, 15].

### Obraz kliniczny

Dominującym objawem mikroskopowego zapalenia jelita grubego jest wodnista biegunka, występująca zarówno w dzień, jak i nocą, z różną częstością wypróżnień, od kilku do 30 na dobę, kurczowymi bólami brzucha, niekiedy z nagłym parciem i nieotrzymaniem stolca, bębnicą, osłabieniem. Może występować umiarkowany, rzadziej znaczny ubytek masy ciała, choć nie obserwuje się cech odwodnienia. Można okresowo obserwować kilkudniowe przerwy w dolegliwościach. U ok. 10% pacjentów może współwystępować seronegatywne zapalenie stawów. Dolegliwości mają charakter przewlekły, stały lub nawracający, z niedługimi przerwami.

Pod koniec ubiegłego roku amerykańscy autorzy opublikowali pierwsze badanie nad sezonowością występowania zaostrzeń zapalenia limfocytowego i stwierdzili, że mają one miejsce w miesiącach letnich [16].

Wbrew niektórym przekonaniom biegunka w przebiegu mikroskopowego zapalenia nie jest spowodowana zahamowaniem absorpcji, nawet złogi kolagenu nie są jej przyczyną. Masa stolca w MZJG koreluje raczej z nasileniem nacieku zapalnych komórek w blaszce właściwej błony śluzowej. Jak wykazują badania, biegunka w mikroskopowym zapaleniu ma charakter biegunki sekretorycznej [4, 17].

W badaniu przedmiotowym pacjentów nie stwierdza się istotnych odchyłeń, ewentualnie umiarkowaną rozlaną tkliwość palpacyjną, bez patologicznych oporów ani objawów podrażnienia otrzewnej.

Laboratoryjne badania dodatkowe zwykle są niecharakterystyczne. Można stwierdzać umiarkowaną niedokrwistość normocytową, eozynofilię w obrazie rozmazu białokrwinkowego, zaburzenia wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> i jej obniżony poziom w surowicy, nieco przyspieszone (do 40 mm/godz.) OB. U około połowy pacjentów mogą występować przeciwciała przeciwjądrowe, u ponad połowy w stolcu obecne są leukocyty.

Z rzadszych odchyłeń w badaniach stwierdzano podwyższenie składowych C3 i C4 dopełniacza oraz obecność czynnika reumatoidalnego [4].

### Rozpoznanie

U pacjentów z MZJG badania obrazowe, takie jak wlew doodbytniczy z podwójnym kontrastem oraz badanie kontrastowe z enteroklizą, nie wykazują odchyłeń od stanu prawidłowego.

Również w badaniu kolonoskopowym nie stwierdza się makroskopowo istotnych dla rozpoznania zmian. Błona śluzowa na ogół ma wygląd prawidłowy, niekiedy może wykazywać niespecyficzne zaczerwienienie, obrzęk, rzadziej krwawienie kontaktowe.

Prawidłowe rozpoznanie ustala histopatolog pod warunkiem, że klinicysta zasugeruje w skierowaniu podejrzenie MZJG, endoskopista pobierze biopunktaty z różnych okolic niezmięnionej okrężnicy, również lub może przede wszystkim prawostronnej okrężnicy oraz zaznaczy potrzebę oceny w kierunku mikroskopowego zapalenia [18, 19].

W prawidłowym rozpoznaniu histopatologicznym istotne jest także rozprostowanie pobranych wycinków na bibule, gdyż zwinięte wycinki są niemiarodajne w ocenie mikroskopowej. W źle przygotowanych wycinkach nie można ocenić układu krypt, co stanowi istotny element różnicujący z nieswoistymi zapaleniami okrężnicy, jak np. wrzodziejące zapalenie czy choroba Crohna, ocenić intensywności komórkowych nacieków zapalnych ani obecności warstwy podnabłonkowego kolagenu.

W niektórych przypadkach MZJG stwierdza się również zmiany mikroskopowe w wycinkach pobranych z końcowego odcinka jelita krętego podczas kolonoskopii [20, 21].

Raz jeszcze z dużą mocą należy podkreślić, że w przypadku podejrzenia *colitis microscopica* niezbędna jest ocena histopatologiczna wycinków pobranych z makroskopowo niezmięnionej błony śluzowej z całej, a więc także prawostronnej okrężnicy, gdzie zmiany mikroskopowe występują najczęściej. Około 40% przypadków MZJG może zostać pominiętych przy ograniczeniu biopsji tylko do odcinka prostoproczno-esciczego [19].

### Leczenie

Po opublikowaniu kilku kontrolowanych prób leczenia mikroskopowych zapaleń jelit zmierza od empirycznego do opartego na faktach, chociaż dotychczasowe doniesienia literaturowe były w większości rezultatem niekontrolowanych obserwacji. Większa liczba doniesień dotyczy kolagenowego zapalenia okrężnicy.

Średnio nasilone objawy można opanować, podając środki przeciwbiegunkowe jako leczenie pierwszego rzutu. Loperamid do skutecznego hamowania biegunki powinien być podawany w stosunkowo wysokich dawkach, 4 mg 3-krotnie w ciągu doby. Specjalne jednak miejsce w tej grupie terapeutycznej zajmuje zasadowy salicylan bizmutu podawany w liczbie 8 tabletek (po 262 mg) na dobę – autorzy publikują korzystne skutki takiego leczenia zarówno pod względem liczby stolców, jak i obrazu histopatologicznego [22].

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszego rzutu już na tym etapie amerykańscy autorzy zalecają

terapię steroidami, stosując budesonid w dawce 9 mg na dobę przez 8 tyg., w celu zaindukowania remisji. W istocie wg dotychczasowych danych i doniesień z badań kontrolowanych z nadzorem histologicznym ten rodzaj terapii wydaje się najskuteczniejszy [23]. Jednakże rola budesonidu w leczeniu podtrzymującym MZIG nie jest na razie ustalona. Jeśli chodzi o konwencjonalne steroidy, w badaniach retrospektywnych obejmujących 163 pacjentów u 82% chorych uzyskano pozytywną odpowiedź, podając prednizolon [24].

Pacjentom, którzy nie tolerują budesonidu czy konwencjonalnych steroidów lub na nie nie odpowiadają, można zalecać sulfasalazynę lub mesalazynę w dawkach takich, jak w klasycznych nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Jednakże odsetek przypadków z udokumentowaną korzystną odpowiedzią przy stosowaniu mesalazyny wynosił 45%, zaś przy steroidach – 91% [3, 25].

Inne rzadziej przepisywane leki w MZIG to cholestyramina, metronidazol czy mepakryna (inhibitor metabolizmu kwasu arachidonowego) [3]. W przypadkach nawrotów po zastosowaniu podanych powyżej metod leczenia niektórzy autorzy proponują immunosupresję z podawaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny [26].

W każdym przypadku, w którym udaje się ustalić związek występowania objawów choroby z jatrogennym czynnikiem, należy odstawić stosowany lek, w szczególności z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W przypadkach głównie kolagenowego zapalenia okrężnicy opornych na leczenie i przebiegających z ciężkimi objawami zaleca się rozważenie postępowania chirurgicznego w postaci jedno- lub dwulufowej ileostomii. Wykluczenie jelita grubego z pasażu indukuje poprawę kliniczną i histopatologiczną u większości takich pacjentów, choć po przywróceniu ciągłości przewodu pokarmowego dochodzi i do nawrotu objawów, i do nawrotu zmian mikroskopowych. W limfocytowym zapaleniu okrężnicy postępowanie chirurgiczne nie jest zalecane.

## Rokowanie

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego to choroba przewlekła, mająca też tendencję do nawrotów, nie prowadzi jednak ani do przedwczesnej śmierci, ani do kalectwa. Podobnie jak inne schorzenia z grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit, ma tendencję do nawrotów. Do chwili obecnej nie stwierdzono jednakże zwiększonego względnego ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego podczas 7-letniej obserwacji. Nie jest nawet zalecane monitorowanie pacjentów pod kątem rozwoju powikłań w postaci nowotworu złośliwego [27].

Samoistne ustępowanie dolegliwości i zmian mikroskopowych może dotyczyć ok. 1/3 chorych.

Należy mieć na względzie, że mikroskopowe zapalenie jelita grubego to częstsza niż pierwotnie przy-

puszczano patologia, upośledzająca jakość życia pacjentów z przewlekłą biegunką. Chorzy ci często mylnie są kwalifikowani do grupy zaburzeń czynnościowych, czyli z biegunkową postacią zespołu jelita nadwrażliwego i nieskutecznie leczeni. Trzeba więc pamiętać o MZIG i dążyć do jego rozpoznawania, gdyż zapobiega to innym niepotrzebnym i nieskutecznym działaniom terapeutycznym, niepotrzebnym badaniom, określa grupę pacjentów do dalszych badań patogenetycznych oraz do dalszego poszukiwania skutecznych metod leczniczych.

## Piśmiennictwo

1. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-9.
2. Read NW, Krejs GJ, Read MG i wsp. Chronic diarrhoea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-71.
3. Kitchen PA, Levi AJ, Domizio P i wsp. Microscopic colitis: the tip of the iceberg? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1199-204.
4. Tremaine WJ. Czy rozpoznawanie kolagenowego zapalenia jelita grubego jest uzasadnione. *Eur J Gastroenterol Hepatol Wyd Polskie* 2000; 5:14-15.
5. Goldstein N, Gyorfi T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis: patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1075-81.
6. Smith P, Bishop P, Whorwell PJ. Collagenous colitis, ulcerative colitis, coeliac disease and hyperparathyroidism In one patent: implications for the management of collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1239-42.
7. Loftus EV. Microscopic colitis: Epidemiology and Treatment. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (12 Suppl.): S31-S36.
8. Bohr J, Nordfhelth R, Jarnerot G i wsp. Yersinia species in collagenous colitis: A serologic study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 711-4.
9. Helal TE, Achmed NS, El Fotoh OA. Lymphocytic colitis: a clue to bacterial etiology. *World J Gastroenterol* 2005; 46: 7266-71.
10. Baert F, Wouters K, D'Haens G i wsp. Lymphocytic colitis: A distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45: 375-81.
11. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP i wsp. Lansoprazole-associated microscopic colitis: A case series. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2908-13.
12. Wilcom GM, Matnia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 164-6.
13. Wang N, Daumont JA, Achkar E i wsp. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1068-74.
14. Jarnerot G, Hertvig E, Granno C i wsp. Familial occurrence of microscopic colitis: A report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 959-62.
15. Fernandez-Banares F, Esteve M, Farre C i wsp. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1333-8.
16. LaSala PR, Chodosh AB, Vecchio JA i wsp. Seasonal pattern of onset in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 891-3.

17. Protic M, Jojic N, Bojic D i wsp. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 35: 5535-9.
18. Tysk C, Bohr J, Olesen M i wsp. Microscopic colitis-more common causa of diarrhea than belived. Biopsies are the only way to diagnosis, drug treatment is effective. *Lakartidningen* 2005; 102: 2210-4.
19. Jaśkiewicz K, Rzepko R, Adrych K i wsp. Microscopic colitis in routine colonoscopies. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 241-4.
20. Padmanbhan V, Callas PW, Li SC i wsp. Histopathological features of the terminal ileum in lymphocytic and collagenous colitis: a study of 32 cases and review of literature. *Mod Pathol* 2003; 16: 115-9.
21. Germain E, Roblin X, Colle PE i wsp. Primary ileal villous atrophy associated with microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1800-1.
22. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29-36.
23. Baert F, Schmit A, D'Haens D i wsp. Budesonide in collagenous colitis: double-blind, placebo controlled trial with histopathological evaluation. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-5.
24. Bohr J, Tysk C, Ericsson S i wsp. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1995; 37: 394-7.
25. Stockbrugger RW, Schoon E, Bollani S i wsp. Budesonide versus prednisolone in the management of Crohn's disease: a randomised multi-national 2-year study. *Gastroenterology* 2003; 124 (suppl. 1): A26 (abstract).
26. Pardi DS, Lotus EV, Tremaine WJ i wsp. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483-4.
27. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ i wsp. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 40-3.