

**Agnieszka Chreptowicz**

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Rośnie liczba osób z rozpoznaniem mikroskopowego zapalenia jelit — co nowego w leczeniu?

## A growing number of people diagnosed with microscopic colitis — what's new in the treatment?

### STRESZCZENIE

Mikroskopowe zapalenia jelit, do których zalicza się dwie postaci — kolagenową i limfocytową, są chorobami zapalnymi o zazwyczaj łagodnym, nawrotowym lub przewlekłym przebiegu i dobrym rokowaniu (nie wykazano zwiększonego ryzyka nowotworowego w porównaniu z populacją ogólną). Klinicznie manifestuje się wodnistą biegunką bez domieszki krwi. Rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym: w kolagenowym zapaleniu stwierdza się podnabłonkowe pogrubienie kolagenu, a w limfocytowym obecna jest znamienna limfocytoza śródnabłonkowa. Pozostałe badania, w tym endoskopowe, obrazowe oraz mikrobiologiczne są w normie. Choroba dotyczy ludzi w piątej lub szóstej

dekadzie życia, z przewagą wśród kobiet w przypadku kolagenowego zapalenia jelit. W ostatnich latach w związku z upowszechnieniem zagadnienia mikroskopowych zapaleń jelit obserwuje się zwiększoną liczbę nowych rozpoznań. Na podstawie nowych rekomendacji Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologów z 2016 roku w leczeniu w pierwszej kolejności, prócz leków objawowych (loperamid), powinno się stosować steroidoterapię (budezonid). Odstępuje się od stosowania dotychczas dość popularnej mesalazyny, ponieważ nie ma pewności, że stosowanie leku przynosi remisję.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 107–112**

**Słowa kluczowe: mikroskopowe zapalenie jelit, budezonid, kolonoskopia**

### ABSTRACT

Microscopic colitis which exists in two forms — collagenous and lymphocytic, are inflammatory diseases of the usually mild, recurrent or chronic course and good prognosis (there was no increased risk of cancer compared with the general population). Clinically manifests with watery diarrhea without blood. The diagnosis is based on histopathology: in collagenous colitis subepithelial collagen thickening, and in lymphocytic colitis — significant intraepithelial lymphocytosis are typical. Endoscopy, imaging and microbiological evaluation reveals no abnormalities. The disease affects people in the fifth or sixth decade of life, with higher

prevalence among women in the case of collagenous colitis. In recent years, in connection with the dissemination of knowledge about microscopic colitis an increased number of new diagnoses is observed. Based on the new recommendations of the American Gastroenterological Association from 2016 the first choice therapy includes steroidotherapy (budesonide), apart from symptomatic drugs (loperamide). It is suggested that mesalamine (quite popular so far) is not strongly recommended because of lack of evidence for efficacy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 107–112**

**Key words: microscopic colitis, budesonide, colonoscopy**

### Adres do korespondencji:

Ilek Agnieszka Chreptowicz  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 22 31,  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: chrepcia82@wp.pl

## WSTĘP

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego są ważną przyczyną przewlekłej biegunki. Wyróżnia się zapalenie limfocytowe oraz kolagenowe [1, 2]. Są to choroby o niejasnej etiologii, o charakterystycznym obrazie histopatologicznym, przy jednocześnie prawidłowych wynikach badań mikrobiologicznych, endoskopowych oraz radiologicznych. W obraz kliniczny choroby wpisuje się nawracająca wodnista biegunka bez domieszki krwi oraz bóle brzucha, a czasami objawom towarzyszy utrata masy ciała. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego wycinków z jelita grubego, w którym stwierdza się nacieki z limfocytów śród nabłonkowych w błonie śluzowej w limfocytowym zapaleniu jelit oraz pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka w kolagenowym zapaleniu jelit [2]. Choroba może wystąpić w każdym wieku, najczęściej dotyczy jednak ludzi w wieku średnim i u starszych. W ostatnich 30 latach obserwuje się zwiększenie częstości występowania mikroskopowych zapaleń jelit, która zapewne wynika z upowszechnienia problemu wśród lekarzy oraz prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki u pacjentów z wodnistą biegunką [3]. Jednocześnie prowadzono badania, które doprowadziły ostatecznie do istotnej zmiany w leczeniu mikroskopowych zapaleń jelit [4]. Obecnie lekiem pierwszego rzutu jest budesonid, także w przypadku nawrotu dolegliwości. W cięższych przypadkach bywa, iż podaje się klasyczne glikokortykoidy. Według ostatnich rekomendacji zalecane dotychczas mesalazyna oraz cholestyramina należy zaliczyć do drugiej linii leczenia i rozważać jako postępowanie o niepewnej skuteczności.

## EPIDEMIOLOGIA

Zapadalność na mikroskopowe zapalenie jelit jest szacowana między 1–12/100 000/rok na świecie [3, 5–8]. W Europie w przypadku kolagenowego zapalenia jelit zapadalność wynosi 1,1–5,2/100 000/rok, a w limfocytowym zapaleniu jelit 3,1–4,0/100 000/rok [5–7]. Nie ma danych polskich.

W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie częstości występowania mikroskopowych zapaleń jelit [3]. W badaniu przeprowadzonym w Europie ich częstość w latach 1993–1995 zwiększyła się z 6,8/100 000/rok do 11,8/100 000/rok w stosunku do lat 1996–1998 [6].

Przyczyną pozornego wzrostu częstości występowania mikroskopowych zapaleń jelit jest większa znajomość problemu chorobowego wśród lekarzy, częstsze wykonywanie biopsji diagnostycznych w kierunku kolagenowego i limfocytowego zapalenia jelit oraz nagminne stosowanie leków prawdopodobnie sprzyjających rozwojowi choroby zapalnej jelit (niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej) [3, 6, 9].

Mikroskopowe zapalenie jelit może być zdiagnozowane w każdym wieku, choć częściej dotyczy ludzi starszych. W przypadku kolagenowego zapalenia jelit najczęściej chorują kobiety (K:M 3-20:1) w piątej lub szóstej dekadzie życia [10, 11]. Wiek zachorowania wynosi 10–90 lat, jednak mediana — 55 lat [11–13]. Wśród chorych z limfocytowym zapaleniem jelit nie ma przewagi płci, a wiek zachorowania jest podobny jak w kolagenowym zapaleniu jelit, z różnicą w medianie wynoszącą 57 lat [11, 12].

## ETIOPATOGENEZA

Przyczyny i patogeneza mikroskopowych zapaleń jelit nie są dotychczas znane. Do najczęstszych przyczyn zalicza się: autoimmunizację, czynniki środowiskowe czy dysfunkcję fibroblastów w przypadku kolagenowego zapalenia jelit.

### Czynniki związane z reakcją autoimmunologiczną

Istnieją przesłanki sugerujące autoimmunologiczne podłoże mikroskopowych zapaleń jelit. Są to: częstsze występowanie choroby wśród kobiet, dobra odpowiedź kliniczna na glikokortykoidy oraz samoistna remisja u ciężarnych, a co najważniejsze w około 40% przypadków współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych, w tym najczęściej: choroby trzewnej, zapalenia tarczycy, cukrzycy typu 1, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz rzadziej: zespołu CREST (postać ograniczona twardziny: ogniskowe wapienie, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przelyku, sklerodaktylia, teleangiektazje), zespołu Sjögrena, łuszczycy, tocznia układowego czy ziarniniaka Wegenera [3, 5, 7, 8, 12–16]. U około 40% pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelit wyniki badań ujawniły wyższe stężenie immunoglobuliny M w surowicy oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych w około 30–50% przypadków [17]. Obserwowano także

obecność przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów w 10–14% [18].

### Czynniki środowiskowe

W patogenezie mikroskopowych zapaleń jelit rozważano różne czynniki środowiskowe, w tym składniki diety, leki, bakterie i ich toksyny czy sole żółciowe.

Wśród leków mogących mieć wpływ na pojawienie się mikroskopowych zapaleń jelit wymienia się: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), aspirynę, inhibitory pompy protonowej (lansoprazol), tiklopidynę, akarbozę, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz statyny [9].

Używanie NLPZ powoduje zmiany mikroskopowe jak w kolagenowym zapaleniu jelit (wpływ na syntezę kolagenu w błonie śluzowej jelita tłumaczy się zahamowaniem syntezy prostaglandyn szczególnie PGE2) oraz enteropatię z utratą białka i wodnistą biegunką [19–22].

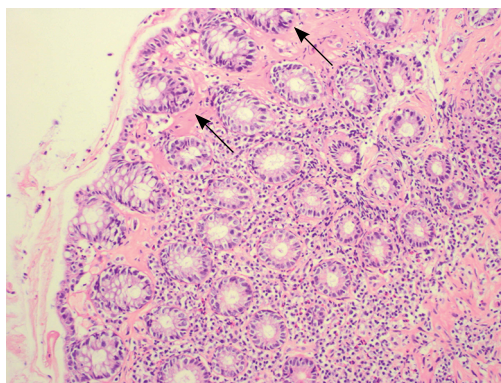
Stosowanie lansoprazolu powoduje natomiast w niewyjaśnionym mechanizmie zmiany histopatologiczne jak w kolagenowym i limfocytowym zapaleniu jelit [23, 24]. Wśród objawów chorobowych dominuje biegunka oraz ból brzucha, a dolegliwości i zmiany histopatologiczne wycofują się po zaprzestaniu przyjmowania leku.

### Dysfunkcja fibroblastów

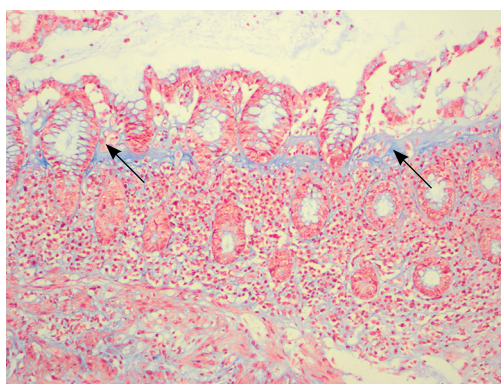
U pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelit, w szczególności dotyczy to kolagenowego zapalenia, obserwuje się zmniejszone stężenie kolagenazy jelitowej (MMP-1) oraz zwiększoną ekspresję inhibitora tkankowego MMP-1 (TIMP-1), co skutkuje zwiększeniem produkcji kolagenu, w szczególności typów III oraz IV, i tym samym pogrubieniem warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka [25].

### OBJAWY KLINICZNE

Mikroskopowe zapalenia jelit charakteryzują się przewlekłą lub nawracającą wodnistą biegunką bez domieszki krwi, o przebiegu zazwyczaj łagodnym, ale bywa że ciężkim z towarzyszącym odwodnieniem i dyselektroliacją. Wypróżnienia są obfite, występują także w nocy i bywają poprzedzone nagłym parciem. Wśród objawów nierzadko obserwuje się bóle brzucha oraz wzdęcia. Utrata masy ciała jest



**Rycina 1.** Kolagenowe zapalenie jelit — barwienie hematoxyliną i eozyną. Widoczne pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka



**Rycina 2.** Kolagenowe zapalenie jelit — barwienie trichromem. Widoczne pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka

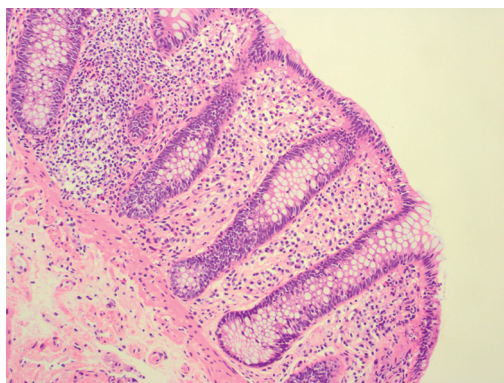
zazwyczaj umiarkowana (średnio ok. 5 kg) i rzadko bywa dominującym objawem [12, 26].

### DIAGNOSTYKA

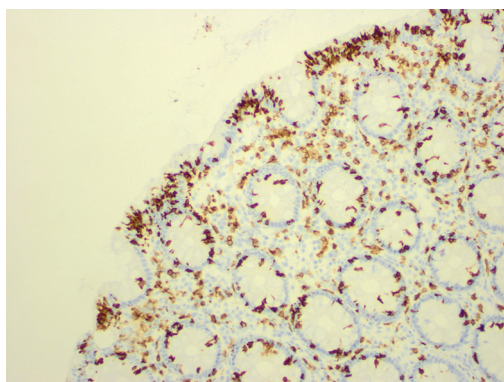
U pacjentów z mikroskopowymi zapaleniami jelit rutynowe testy laboratoryjne oraz posiewy kału wypadają prawidłowo. Także ocena radiologiczna i ultrasonograficzna nie ujawnia patologii w obrębie jamy brzusznej. Endoskopowo obraz jelita grubego także jest prawidłowy. W celu ustalenia rozpoznania u osoby z wodnistą biegunką oraz bólami brzucha obowiązuje podczas kolonoskopii pobranie wycinków z prawej i lewej połowy jelita grubego.

W kolagenowym zapaleniu jelit w badaniu histopatologicznym (najlepiej w barwieniu hematoxyliną i eozyną) stwierdza się pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka do 15–60  $\mu\text{m}$ , przy normie do < 10  $\mu\text{m}$  (ryc. 1, 2) [27, 28].





**Rycina 3.** Limfocytowe zapalenie jelit — barwienie hematoksyliną i eozyną. Zwiększona liczba limfocytów śród-nabłonkowych



**Rycina 4.** Limfocytowe zapalenie jelit — barwienie immunohistochemiczne z CD3. Limfocytoza śród-nabłonkowa

Limfocytowe zapalenie jelit charakteryzuje się natomiast zwiększoną liczbą limfocytów śród-nabłonkowych — głównie komórek CD8+ (norma < 20 limfocytów na 100 komórek nabłonkowych) (ryc. 3, 4) [12].

W obu typach mikroskopowych zapaleń jelit obecny jest umiarkowany naciek z limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej. Spotyka się eozynofile i komórki tuczne, natomiast neutrofile są rzadkością [13].

## LECZENIE

W 2015 roku po spotkaniu ekspertów *American Gastroenterological Association* (AGA) wydało nowe rekomendacje dotyczące leczenia mikroskopowego zapalenia jelit [4].

Budezonid w dawce 9 mg przez 8 tygodni powinien być lekiem pierwszego wyboru. Leczenie jest łatwe do stosowania (jedna dawka leku w ciągu dnia), przynosi szybką remisję w ciągu 7–13 dni i charakteryzuje się

małą liczbą działań niepożądanych. Około 1/3 pacjentów uzyska trwałą remisję i nie będzie wymagała dalszego przyjmowania leku. U pozostałych w przypadku nawrotu objawów zaleca się ponowne włączenie budezonidu w mniejszej już dawce przed dłuższy okres: 6 mg przez 6 miesięcy lub 3 mg przez 12 miesięcy (skuteczność porównywalna). U chorych leczonych długoterminowo powinna być zastosowana profilaktyka osteoporozy.

Mesalazyna w dawce 3 g dziennie w obliczu przeprowadzonych w ostatnich latach badań, z których wynika, iż nie ma pewności, że stosowanie leku przynosi remisję, pozostaje obecnie lekiem drugiego rzutu lub pierwszego w przypadku braku możliwości stosowania budesonidu (działania niepożądane, nieskuteczne leczenie). Niestety leczenie preparatami mesalazyny dwukrotnie rzadziej prowadzi do remisji niż terapia budesonidem.

Salicylan bizmutu został warunkowo dopuszczony do stosowania jako alternatywne leczenie w przypadku, gdy nie ma możliwości przyjmowania budesonidu. Tak jak w przypadku mesalazyny nie ma pewności co do zysku z prowadzonej preparatami bizmutu terapii. Dodatkowo okazuje się, że u starszych pacjentów, obciążonych zazwyczaj internistycznie, wymagających stosowania wielu leków, przyjmowanie 3 razy dziennie 2–3 tabletek salicylanu bizmutu jest trudne do zaakceptowania.

Glikokortykoidy systemowe (prednison) mogą być rozważane u chorych z ciężkim mikroskopowym zapaleniem jelit, które manifestuje się odwodnieniem z dyselektrolitami oraz niedożywieniem. Możliwe towarzyszące liczne działania niepożądane wynikające z przyjmowania glikokortykoidów systemowych powodują ograniczenia w ich stosowaniu, a wdrożenie tej terapii powinno być skrupulatnie przeanalizowane.

W najcięższych przypadkach mikroskopowych zapaleń jelit z dobrym efektem leczniczym wykorzystywano leki immunosupresyjne, w tym azatioprynę, 6-merkaptopurynę czy metotreksat.

W skrajnie ciężkich przypadkach, gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy, można rozważyć leczenie operacyjne, które polega na wyłonieniu stomii na jelicie krętym. Takie postępowanie dotyczy jedynie kolagenowego zapalenia jelit. W przypadku odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego można spodziewać się nawrotu objawów.

Często pacjenci obserwują znaczną poprawę po stosowaniu zwykłych leków przeciwbiegunkowych — loperamidu.

Według rekomendacji AGA nie zaleca się:

- łączenia mesalazyny z cholestyraminą, ponieważ nie ma ono przewagi nad monoterapią mesalazyną;
- stosowania probiotyków (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis and lactis*) z powodu braku dowodów na uzyskanie remisji czy poprawę stanu klinicznego;
- stosowania *Boswellia serrata* z uwagi na brak jakichkolwiek danych na poprawę w uzyskaniu remisji czy wpływ na przebieg choroby zapalnej jelit.

## PODSUMOWANIE

W czasach, kiedy mikroskopowe zapalenia jelit w środowisku lekarskim stały się powszechnie znaną jednostką chorobową, a możliwość prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki nie stanowi w Polsce trudności, obserwuje się większą wykrywalność tych chorób. Od dłuższego czasu poszukiwano skutecznej terapii chorych cierpiących z powodu uciążliwej wodnistej biegunki, uniemożliwiającej prawidłowe funkcjonowanie. Wprowadzenie w ostatnich latach do leczenia budesonidu przyniosło istotną poprawę przebiegu klinicznego mikroskopowych zapaleń jelit.

## PODZIĘKOWANIE

Autorka dziękuje dr hab. n. med. Andrzejowi Mrozowi za udostępnienie z własnych zbiorów obrazów histopatologicznych mikroskopowego zapalenia jelita.

## PIŚMIENNICTWO

1. Levison D.A., Lazenby A.J., Yardley J.H. Microscopic colitis cases revisited. *Gastroenterology* 1993; 105: 1594–1596.
2. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M. i wsp. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum. Pathol.* 1989; 20: 18–28.
3. Pardi D.S., Loftus E.V., Smyrk T.C. i wsp. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–508.
4. Nguyen G.C., Smalley W.E., Vege S.S. i wsp. Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 242–246; quiz e17.
5. Bohr J., Tysk C., Eriksson S. i wsp. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984–1993. *Gut* 1995; 37: 394–397.
6. Olesen M., Eriksson S., Bohr J. i wsp. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993–1998. *Gut* 2004; 53: 346–350.
7. Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M. i wsp. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 418–423.
8. Williams J.J., Kaplan G.G., Makhija S. i wsp. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 35–40.
9. Beaugerie L., Pardi D.S. Review article: drug-induced microscopic colitis — proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 277–284.
10. Kitchen P.A., Levi A.J., Domizio P. i wsp. London Inflammatory Bowel Disease Forum. Microscopic colitis: the tip of the iceberg? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14: 1199–1204.
11. Tremaine W.J. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 30: 245–249.
12. Pardi D.S., Ramnath V.R., Loftus E.V. i wsp. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2829–2833.
13. Bohr J. A review of collagenous colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998; 33: 2–9.
14. Sylwestrowicz T., Kelly J.K., Hwang W.S. i wsp. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 763–768.
15. van Tilburg A.J., Lam H.G. Seldenrijk C.A. i wsp. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990; 12: 279–285.
16. Mulder C.J.J., Harkema I.M., Meijer J.W.R. i wsp. Microscopic colitis. *Rom. J. Gastroenterol.* 2004; 13: 113–117.
17. Bohr J., Tysk C., Yang P. i wsp. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996; 39: 73–76.
18. Freeman H. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in collagenous or lymphocytic colitis with or without celiac disease. *Can. J. Gastroenterol.* 1997; 11: 417–420.
19. Yagi K., Nakamura A., Sekine A. i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis with a histology of collagenous colitis. *Endoscopy* 2001; 33: 629–632.
20. Giardiello F.M., Hansen F.C., Lazenby A.J. i wsp. Collagenous colitis in setting of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 257–260.
21. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A.J. i wsp. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832–1847.
22. Riddell R.H., Tanaka M., Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683–686.
23. Fernández-Bañares F, Esteve M., Espinós J.C. i wsp. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 324–330.

24. Chande N., Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42: 530–533.
25. Günther U., Schuppan D., Bauer M. i wsp. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 493–503.
26. Bohr J., Tysk C., Eriksson S. i wsp. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–851.
27. Bürgel N., Bojarski C., Mankertz J. i wsp. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 433–443.
28. Bonderup O.K., Folkersen B.H., Gjersøe P. i wsp. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 493–495.