

MIKROSKOPINIO KOLITO GYDYMO GALIMYBĖS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Aušra Stankaitytė¹, Juozas Kupčinskas², Vytautas Kiudelis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Gastroenterologijos klinika

Raktažodžiai: mikroskopinis kolitas, kolageninis kolitas, limfocitinis kolitas, lėtinis viduriavimas.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Išanalizuoti mikroskopinio kolito (MK) priežastis, diagnostiką, susipažinti su naujausiomis gydymo rekomendacijomis ir jų efektyvumu.

Tyrimo metodai. Sisteminė literatūros apžvalga. Atrinkti moksliniai straipsniai, kuriuose aprašomas MK. Apžvalga atlikta naudojantis elektroninėmis duomenų bazėmis PubMed ir UpToDate. Straipsniai atrinkti pagal raktažodžius ir jų derinius: mikroskopinis kolitas, kolageninis kolitas, limfocitinis kolitas, lėtinis viduriavimas (angl. microscopic colitis (MC), collagenous colitis (CC), lymphocytic colitis (LC), chronic diarrhea). Atlikta mokslinių publikacijų analizė, siekiant pristatyti naujausių tyrimų rezultatus.

Rezultatai. Mikroskopinis kolitas (MK) – tai lėtinė uždegiminė storosios žarnos liga, kuri pasireiškia pasikeitusiais tuštinimosi įpročiais, bloginančiais pacientų gyvenimo kokybę. Liga klasifikuojama į tris kategorijas: limfocitinį, kolageninį ir dalinį mikroskopinį kolitą. MK diagnozuojamas remiantis klinikiniais požymiais ir histologiniu storosios žarnos vaizdu. Ligos gydymo taktika pasirenkama atsižvelgiant į ligos sunkumą: pradedama gydyti simptomus mažinančiais preparatais, esant sunkesnei eigai, skiriama budezonido. Alternatyvus gydymo variantas – infliksimabas, adalimumabas, vedolizumabas.

Įvadas

Mikroskopinis kolitas (MK) – tai lėtinė uždegiminė storosios žarnos liga, kuri pasireiškia vandeningu viduriavimu ir pilvo skausmu, naktiniu viduriavimu, greitai noru tuštintis bei išmatų nelaikymu [1]. Viduriavimo dažnumas paprastai varijuoja nuo 4 iki 9 kartų per parą, tačiau gali pasireikšti ir daugiau nei 10 kartų per parą [2]. Naujausių epidemiologinių tyrimų duomenimis, sergamumas Europoje ir Šiaurės

Amerikoje siekia 0,6-16,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų per metus [3]. MK dažniau serga vyresnio amžiaus asmenys, labiau moterys [4].

Šios ligos patogenezė iki šiol nėra visiškai aiški. Manoma, kad ligą sukelia sutrikusi imuninės sistemos reakcija į žarnų spindyje esančius antigenus ir genetinė predispozicija, įtakos turi padidėjęs žarnyno barjero pralaidumas ir miofibroblastinė disfunkcija (esant kolageniniam kolitui) [5]. Asmenys, sergantys MK, dažniau linkę sirgti ir kitomis autoimuninėmis ligomis (celiakija, poliartritas, skydliaukės susirgimai). Nustatyti tam tikri žmogaus leukocitų antigenus koduojantys aleliai, kurie didina riziką sirgti kolageniniu kolitu [6]. Rūkymas ir kai kurių medikamentų (NVNU, PSI, SSRI grupių vaistai) vartojimas siejamas su didesne rizika sirgti MK, tačiau priežastinis ryšys nėra įrodytas [7,8].

Klinikinė ligos eiga įvairi: nuo keleto epizodų per dieną iki nuolatinio, gyvenimo ritmą trikdančio viduriavimo, pilvo skausmo bei išmatų nelaikymo. Ligai būdinga banguota eiga: viduriavimo epizodus seka remisija [9]. Simptomai gali varginti keletą mėnesių ar metų, spontaniškai išnykti ir vėl epizodiškai pasikartoti [10]. MK diagnozei nustatyti reikalingi 3 pagrindiniai elementai: būdingas klinikinis vaizdas ir atmesta kita patologija, galinti sukelti lėtinį viduriavimą; normalus ar beveik normalus endoskopinis vaizdas; susirgimui būdingi storosios žarnos gleivinės histopatologiniai pakitimai [11]. Labai svarbu susirinkti detalią ligos ir gyvenimo anamnezę, atkreipti dėmesį į viduriavimo dažnį, išmatų konsistenciją ir kitus susijusius simptomus. Kolonoskopijos metu galima stebėti nespecifinius pakitimus (eritema, edema), tačiau dažniausiai gleivinės pakitimų nenustatoma [11]. Diagnozei patvirtinti imami 2-4 mėginiai iš kairiųjų ir dešiniųjų storosios žarnos dalių [12].

MK pagal histologinį vaizdą skirstomas į tris kategorijas: kolageninį kolitą (KK), limfocitinį kolitą (LK) ir dalinį mikroskopinį kolitą (angl. incomplete microscopic colitis MCi) [13]. LK būdinga padidėjusi intraepitelinė limfocitozė (≥ 20 limfocitų/100 epitelinų lastelių) ir poepitelinė kolageno

juosta, plonesnė nei $<10 \mu\text{m}$; esant KK, nustatoma sustorėjusi ($\geq 10 \mu\text{m}$) kolageno juosta poepiteliniame sluoksnyje [4,5]. Dalinis kolitas diagnozuojamas tada, kai nepakanka histopatologinių duomenų diagnozuoti KK ar LK pacientams, kurie skundžiasi lėtiniu viduriavimu [14].

MK reiktų diferencijuoti nuo ligų, galinčių sukelti lėtinį viduriavimą, tokių kaip celiakija, opinis kolitas, Krono liga ir dirgliosios žarnos sindromas [15].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mikroskopinio kolito (MK) priežastis, diagnostiką, susipažinti su naujausiomis gydymo rekomendacijomis ir jų efektyvumu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Sisteminė literatūros apžvalga. Atrinkti moksliniai straipsniai, kuriuose aprašoma MK. Apžvalga atlikta naudojantis elektroninėmis duomenų bazėmis PubMed ir UpToDate. Straipsniai atrinkti pagal raktažodžius ir jų derinius: mikroskopinis kolitas, kolageninis kolitas, limfocitinis kolitas, lėtinis viduriavimas (angl. microscopic colitis (MC), collagenous colitis (CC), lymphocytic colitis (LC), chronic diarrhea). Išanalizuoti mokslinių publikacijų literatūros šaltiniai, siekiant įvertinti naujausią medžiagą.

Tyrimo rezultatai

Mikroskopinis kolitas (MK) – tai lėtinė uždegiminė storosios žarnos liga, kuri pasireiškia pasikeitusiais tuštinimosi įpročiais, bloginančiais pacientų gyvenimo kokybę. Liga klasifikuojama į tris kategorijas: limfocitinį, kolageninį ir **dalinį** mikroskopinį kolitą. MK diagnozuojamas remiantis klinikiniais požymiais ir histologiniu storosios žarnos vaizdu. Ligos gydymo taktika pasirenkama atsižvelgiant į ligos sunkumą: pradedama gydyti simptomus mažinančius preparatais, esant sunkesnei eigai, skiriama budezonido. Alternatyvus gydymo variantas – infliksimabas, adalimumabas, vedolizumabas.

Gydymas. Pagrindinis mikroskopinio kolito gydymo tikslas yra pasiekti ir kuo ilgiau išlaikyti ligos remisiją. Nustačius diagnozę, pirmasis gydymo žingsnis yra įvertinti veiksnius, kurie gali pabloginti ligos eigą – atsisakyti rūkymo, esant galimybei nutraukti vaistų vartojimą, kurie gali sukelti simptomų paūmėjimą [16]. Kartais pašalinus rizikos veiksnius galima ir savaiminė ligos remisija [17]. Laboratoriniai tyrimai vertinti medikamentinio gydymo efektyvumą rutiniškai neatliekami – gydymo veiksmingumas vertinamas tik pagal paciento simptomų dinamiką [7]. Šiuo metu kuriamas mikroskopinio kolito aktyvumo vertinimo indeksas E-MCAI (angl. European Microscopic Colitis Activity Index), tačiau kol atliekami tyrimai skalės efektyvumui įvertinti, klinikinėje praktikoje naudojami Hjortswang kriterijai: ligos remisija nustatoma, kai per vieną savaitę pacientas tuštinosi

<3 kartus per dieną ir <1 kartą per dieną vandeningomis išmatomis [8].

Nors mikroskopinis kolitas histologiškai skirstomas į tris kategorijas, tačiau pasirenkant gydymo taktiką ši klasifikacija nedaro didelės įtakos [3]. Medikamentinis gydymas skiriamas atsižvelgiant į paciento ligos sunkumą [19]. Esant lengvai ligos eigai, simptomų mažinimui galima skirti viduriavimą mažinančių preparatų. Nors nėra pakankamai duomenų apie loperamido efektyvumą gydant MK, pacientams, kurie skundžiasi lėtiniu viduriavimu, vaisto vartojimas turėjo teigiamą rezultatą, todėl gali būti vartojamas lengvais atvejais, kai imunosupresinis gydymas nebūtinai, arba kaip papildoma priemonė simptomams lengvinti [3].

Esant aktyviai ligai, pirmo pasirinkimo vaistas yra budezonidas [3,15]. Budezonidas – sintetinis, antros kartos gliukokortikosteroidas, selektyviai veikiantis virškinamąjį traktą ir kepenis. Vaistas skaidomas pirmo patekimo į kepenis metu ir pasižymi minimaliu sisteminiu poveikiu, todėl sumažėja nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant sistemiskai veikiančius steroidus [20]. Remisijos indukcijai skiriama 9 mg budezonido 1 kartą per dieną, gydymo kursas tęsiamas 6-8 savaites. Būklės pagerėjimas gali būti matomas jau po keleto dienų, tačiau gydymas tęsiamas toliau. Kol kas budezonidas yra labiausiai kliniškai ištirtas medikamentas, vartojamas MK gydymui. 2019 m. atliktos didelės apimties metaanalizės metu išsiaiškinta, kad po 6-8 sav. gydymo net 82 proc. pacientų pastebėjo klinikinį atsaką į budezonidą, o histologinę remisiją pasiekė net 79,13 proc. tiriamųjų [21]. Remisijos indukcija dažniausiai būna gerai toleruojama pacientų, o komplikacijų, susijusių su ilgalaikiu gliukokortikosteroidų vartojimu (osteopenija/osteoporozė, cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, glaukoma, katarakta) pasitaiko retai dėl vaisto farmakologinių savybių [22]. Nors pradinio gydymo metu didelė pacientų dalis pasiekia klinikinę ir histologinę remisiją, tačiau MK yra itin būdingi ligos atkryčiai [23]. Kai atkryčiai pasireiškia dažnai, remisijos palaikymui galima skirti ilgalaikį gydymą mažomis budezonido dozėmis [3].

Tais atvejais, kai pacientai netoleruoja budezonido ar negali jo vartoti dėl kontraindikacijų, gydymui gali būti skiriami sisteminiai gliukokortikoidai (GKK) [24]. Dėl itin dažnai pasireiškiančių šalutinių reiškinių ir per mažo gydymo efektyvumo, sisteminiai GKK klinikinėje praktikoje naudojami retai [8,25]. Kiti galimi pasirinkimo variantai yra cholestiraminas, bismuto salicilatas, imunomodulatoriai ar anti-tumoro nekrozės faktoriaus alfa (anti-TNF α) inhibitoriai [24].

Literatūroje aprašomas ir imunomoduliatorių (azatiopinas, 6-merkaptopurinas) naudojimas gydyti refraktorinės eigos MK [8]. Imunomodulatoriai gali būti vartojami norint pagerinti pacientų gyvenimo kokybę ir išvengti chirurginio

gydymo ar ilgalaikio budezonido vartojimo [26]. Nors kol kas trūksta didelės apimties klinikinių tyrimų, įrodančių biologinių vaistų (infliksimabas, adalimumabas, vedolizumabas) efektyvumą gydyti refraktoriinį kolitą, tačiau juos paskyrus stebimas teigiamas rezultatas ir jų skyrimas rekomenduojamas, kai gydymas kitais preparatais yra neefektyvus [3,27].

Esant kolito formai, nepasiduodančiai gydymui, reikėtų įvertinti ir kitas galimas lėtinio viduriavimo priežastis. Viena iš jų – dėl tulžies rūgšties malabsorbcijos atsiradęs lėtinis viduriavimas, kuris gali būti diagnozuojamas kartu su MK, o gydymas cholestiraminu (tulžies rūgštį surišantis preparatas) gali būti itin naudingas pagerinti pacientų savijautą ir gyvenimo kokybę [8]. Lėtiniam viduriavimui gydyti gali būti naudojamas ir bismuto salicilatas, tačiau kaip ir cholestiraminas, remisijos nesukelia [28].

Išvados

1. Mikroskopinis kolitas - lėtinė uždegiminė storosios žarnos liga, kuri pasireiškia vandeningu viduriavimu, pilvo skausmu, naktiniu viduriavimu, greitu noru tuštintis ir išmatų nelaikymu.

2. Pagrindinis MK gydymo tikslas - pasiekti ir kuo ilgiau išlaikyti remisiją.

3. Pirmo pasirinkimo medikamentinis kolito gydymas - budezonidas.

4. Gydymui taip pat gali būti naudojami ir sisteminiai gliukokortikoidai, imunomodulatoriai, biologiniai vaistai.

Literatūra

- Miehlke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(4):305-14. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30048-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30048-2)
- Townsend T, Campbell F, O'Toole P, Probert C. Review: Microscopic colitis: diagnosis and management. *Frontline Gastroenterol* 2019;10(4):388. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101040>
- Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *UEG Journal* 2021;9(1):13-37. <https://doi.org/10.1177/2050640620951905>
- Hemert S van, Skonieczna-Żydecka K, Loniewski I, Szredzki P, Marlicz W. Microscopic colitis – microbiome, barrier function and associated diseases. *Ann Transl Med*;6(3):39-39. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.83>
- Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehlke S, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015;66(5):613-26. <https://doi.org/10.1111/his.12592>
- Stahl E, Roda G, Dobbyn A, Hu J, Zhang Z, Westerlind H, et al. Collagenous Colitis Is Associated With HLA Signature and Shares Genetic Risks With Other Immune-Mediated Diseases. *Gastroenterology* 2020;159(2):549-561.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.063>
- Ahmad OF, Akbar A. Overview of microscopic colitis. 2020;81(10). <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0034>
- Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *WJG* 2015;21(29):8804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8804>
- Tulassay Z, Mihaly E, Herszényi L. Microscopic Colitis: A Challenging Disorder. *Digestive Diseases* 2020;38(2):117-21. <https://doi.org/10.1159/000505263>
- Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016;150(1):247-274.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.006>
- Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(1):48. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i1.48>
- Fedor I, Zold E, Barta Z. Microscopic colitis in older adults: impact, diagnosis, and management. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13. <https://doi.org/10.1177/20406223221102821>
- Burke KE, D'Amato M, Ng SC, Pardi DS, Ludvigsson JF, Khalili H. Microscopic colitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2021;7(1):1-17. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00273-2>
- Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol* 2016;22(38):8459-71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8459>
- Dietrich CF. Microscopic (lymphocytic and collagenous) colitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *UpToDate* 2022. https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/microscopic-lymphocytic-and-collagenous-colitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=microscopic%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~56&usage_type=default&display_rank=1#H2001234132
- Cotter TG, Pardi DS. Current Approach to the Evaluation and Management of Microscopic Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(2):1-6. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0551-3>
- Cotter TG, Pardi DS. Editorial: additional evidence for drug-induced microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(12):1343-4.

- <https://doi.org/10.1111/apt.13624>
18. Lesnovska KP, Münch A, Bonderup O, Magro F, Kupcinskas J, Zabana Y, et al. The Process of Developing a Disease Activity Index in Microscopic Colitis. *J Crohns Colitis* 2022;16(3):452-9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab170>
 19. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2021;96(5):1302-8. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.022>
 20. Miehke S, Acosta MB de, Bouma G, Carpio D, Magro F, Moreels T, et al. Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: A practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(9):1574-81. <https://doi.org/10.1111/jgh.14151>
 21. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, Myers S, Veysey M. Budesonide treatment for microscopic colitis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(8):919-27. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001456>
 22. Tome J, Sehgal K, Kamboj AK, Comstock B, Harmsen WS, Khanna S, et al. Budesonide Maintenance in Microscopic Colitis: Clinical Outcomes and Safety Profile From a Population-Based Study. *American Journal Gastroenterology* 2022;117(8):1311-5. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001774>
 23. Nielsen OH, Fernandez-Banares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *Elife* 2022;11. <https://doi.org/10.7554/eLife.79397>
 24. Shor J, Churrango G, Hosseini N, Marshall C. Management of microscopic colitis: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:111. <https://doi.org/10.2147/CEG.S165047>
 25. O'Toole A. Optimal management of collagenous colitis: a review. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:31. <https://doi.org/10.2147/CEG.S67233>
 26. 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):795-8. <https://doi.org/10.1111/apt.12261>
 27. Münch A, Sanders DS, Molloy-Bland M, Hungin APS. Review: Undiagnosed microscopic colitis: a hidden cause of chronic diarrhoea and a frequently missed treatment opportunity. *Frontline Gastroenterol* 2020;11(3):228. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101227>
 28. Senderovich H, Vierhout M. Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management? *Rambam Maimonides Med J* 2021;12(1). <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10422>

MICROSCOPIC COLITIS TREATMENT POSSIBILITIES IN CLINICAL PRACTICE

A. Stankaitytė, J. Kupcinskas, V. Kiudelis

Keywords: Microscopic colitis (MC), collagenous colitis (CC), lymphocytic colitis (LC), chronic diarrhea.

Summary

Aim of the study. The purpose of this article is to provide a comprehensive review of the literature on microscopic colitis (MC) and its manifestations, diagnostics, and treatment options.

Methods. Systematic literature review. Research papers were searched in online databases: „PubMed“ and „UpToDate“. Significant words and phrases were used in the process: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, and chronic diarrhea.

Results. MC is a chronic inflammation of the colon that causes persistent watery diarrhea and impacts patients' quality of life. MC is divided into 3 categories: collagenous colitis (CC), lymphocytic colitis (LC), and incomplete microscopic colitis (MCi). The ailment is diagnosed based on clinical features, and colonic histologic features. Treatment is started with medications, which ease colitis symptoms; if the therapy is ineffective, the drug of the first choice is budesonide. Influximab, adalimumab, and vedolizumab can be used as an alternative for drug-resistant MC.

Correspondence to: ausra.stankaityte@gmail.com

Gauta 2023-01-08