

Coliti microscopiche

■ La scoperta delle coliti microscopiche risale a più di 20 anni fa, il sintomo principale è rappresentato dalla diarrea acquosa con andamento cronico intermittente, la diagnosi è principalmente istologica. Recenti studi hanno attestato un aumento dell'incidenza. Le etiologie possono essere autoimmuni, iatrogene (farmaci) e batteriche e le terapie sono svariate ma poche di esse sono evidence based.

■ The discovery of microscopic colitis is more than 20 years ago, the main symptom is the chronic watery diarrhea with intermittent, the diagnosis is mainly histological. Recent studies show an increasing incidence. The etiologies may be autoimmune, iatrogenic (medication) and bacterial and therapies are varied, but few are evidence based.

■ **Parole chiave:** coliti microscopiche, colite linfocitica, colite collagenosa, diarrea cronica acquosa, linfociti intraepiteliali, banda collagena, budesonide

■ **Key words:** *microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, chronic watery diarrhea, intraepithelial lymphocytes, collagenous band, budesonide*

Danilo Consalvo
Luigi Buri

S.C. di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Azienda Ospedaliero/Universitaria
Ospedali Riuniti di Trieste

Introduzione

La storia delle coliti microscopiche risale al 1976, anno in cui è stata segnalata da *Lindström* una colite su base collagenosa. Quattro anni dopo è comparso il termine "**colite microscopica**" a designare una diarrea cronica con colonscopia nella norma e istologia con infiammazione aspecifica. Solo dal 1989 il termine "colite microscopica" ha abbracciato entrambe le entità patologiche della colite **linfocitica** e della **collagenosa**. Entrambe infatti, pur avendo pattern istologici distinti, hanno lo stesso infiltrato infiammatorio e la stessa gestione clinico-terapeutica inoltre molteplici sono i report riguardanti sia la sovrapposizione che la transizione dalla linfocitica alla collagenosica (1). Il sintomo cardine di tali entità patologiche è una diarrea cronica acquosa, il cui contenuto elettrolitico è tipico delle diarree secretive (2) ma la remissione al digiuno suggerisce una componente osmotica (3). Possono essere presenti anche calo ponderale, dolore addominale, urgenza evacuativa, evacuazioni notturne, osteopenia e aumento della VES. L'andamento dei sintomi può andare incontro a remissioni spontanee soprattutto nel caso della colite linfocitica. L'incidenza di entrambe le coliti è in aumento (Svezia, Regno Unito, Spagna, Francia, Islanda) e gli ultimi risultati epidemiologici dagli U.S.

LE
Iniziative Formative
➤ **Educazione permanente**

attestano un'incidenza di 5.4 e 5.5/100.000 persone per la colite linfocitica e di 3.1 e 4.6/100.000 persone per quella collagenosa, una maggiore diffusione di entrambe nelle fasce d'età avanzate e della colite collagenosa in pazienti di sesso femminile (4).

Eziopatogenesi

Molteplici sono gli agenti etiologici su cui si è indagato e ancora si indaga. Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione con gli aplotipi HLA-DQ2 o DQ1/3 e HLA-DR3-DQ2 (5). A dar forza all'etiologia autoimmune è anche il riscontro di patologie autoimmuni significativamente associate quali patologie tiroidee, artrite reumatoide, diabete mellito di tipo 1, sindrome di CREST e di Raynaud e la celiachia, un significativo aumento delle Ig-M e la presenza dei p-ANCA in alcuni pazienti. Tuttavia anche numerosi farmaci sono considerati responsabili delle coliti microscopiche in virtù di criteri cronologici e di causalità (6), tra questi ritroviamo FANS, ASA, lansoprazolo, sertralina, ranitidina, ticlopidina, acarbiosio e in particolare i FANS per la colite collagenosa e la sertralina per la colite linfocitica (7). Un test di sospensione di tali farmaci per almeno 2 settimane è consigliato come verifica diagnostica e a conferma della necessità di ulteriori terapie. Ci sono anche piccoli studi caso-controllo e case-report su coliti microscopiche in soggetti con pregresse infezioni da *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* e *Clostridium difficile*, supportati dall'ipotesi dell'**antigene endoluminale** ovvero della remissione della colite dopo diversione del flusso fecale attraverso ileostomia (8). I meccanismi patogenetici su cui si è indagato sono:

- l'aumento della permeabilità colonica con il passaggio di antigeni endoluminali attraverso la lamina propria e l'insorgere di una risposta infiammatoria;
- up-regulation dell'ossido nitrico sintetasi;
- la maggiore distribuzione di linfociti T CD8+ intraepiteliali e di linfociti CD4+ nella lamina propria;
- profilo citochinico mucosale del tipo Th1;
- aumento delle cellule cromogranina A + nella colite linfocitica;
- aumento della attività dei miofibroblasti nella colite collagenosa;
- ridotta degenerazione della matrice collagenosa immatura (procollagene $\alpha 1(I)$ -specifico e tenascina) causata da ridotti livelli di metalloproteasi di matrice (MMPs) nella colite collagenosa;
- malassorbimento di acidi biliari in un sottogruppo di pazienti (12-67%) in cui la risposta alla colestiramina avviene solo in una piccola percentuale (1).

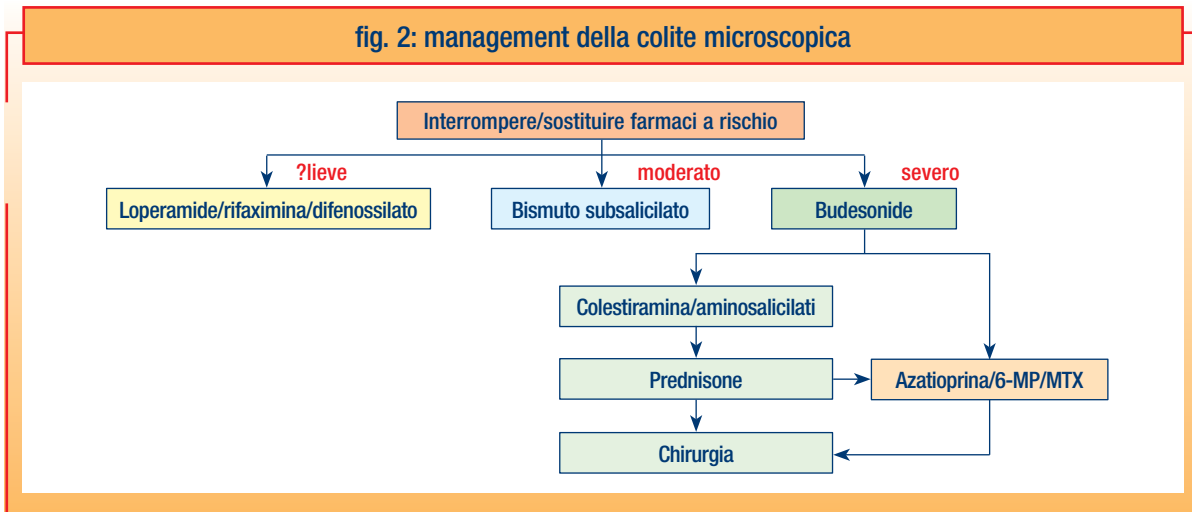
Diagnosi

Il sintomo principale delle coliti microscopiche è la diarrea cronica acquosa (≥ 3 evacuazioni/di di cui ≥ 1 di feci acquose/di). Una volta escluse le cause infiammatorie, malassorbitive, infettive, parassitarie, endocrine e se il sintomo dura da più di 4 settimane è appropriato praticare una colonscopia (9). Nella maggior parte dei casi il reperto endoscopico non ha segni specifici (**figura 1**) ma sempre più numerosi sono i case-report riguardanti coliti collagenose con evidenza endoscopica di ulcere e cicatrici lineari, anche fino a 20 cm, al discendente-sigma come al cieco o segni "a graffio di gatto" (10,11). Tali riscontri sono probabilmente causati da una minore elasticità del colon ed associati ad un maggiore rischio di perforazione (12). La conferma diagnostica ad oggi è data dalla verifica istologica, che rappresenta il *gold standard*. Il campionamento biotipico non può essere limitato ad un segmento colico a causa della diffusione *patchy* (lett.: a macchie) delle alterazioni mucosali. Inoltre numerosi studi hanno evidenziato l'utilità di praticare biopsie a livello del colon prossimale (colon destro e trasverso) per far diagnosi di colite collagenosa e a livello del colon sinistro per diagnosticare la colite linfocitica, mentre scarso significato diagnostico invece hanno le biopsie a livello del cieco e del retto (13). La diagnosi istologica si basa per la colite linfocitica su un aumentato numero di linfociti intra-epiteliali (IELs) $\geq 20/100$ enterociti, positivi in maggioranza al CD3, un'architettura colica nella norma associata però ad un disordine

fig. 1: assenza di lesioni endoscopiche in paziente affetto da colite collagenosa



fig. 2: management della colite microscopica



della superficie epiteliale e ad un infiltrato infiammatorio con linfoplasmacellule ed eosinofili nella lamina propria. Per la colite collagenosa è considerato diagnostico un ispessimento della banda di collagene sub-epiteliale $\geq 10 \mu\text{m}$ nel contesto di un infiltrato sovrapponibile a quello della colite linfocitica (13). Promettenti risultati nel campo della diagnostica provengono da nuove frontiere dell'endoscopia come l'endomicroscopia confocale laser (14) ma sono necessari ulteriori studi.

Terapia

Sebbene lo storico algoritmo terapeutico preveda loperamide, difenossilato, bismuto subsalicilato, colestiramina, mesalazina, prednisone, azatioprina, metotrexate e la chirurgia in relazione alla severità della sintomatologia (figura 2) (15), mancano dati "evidence-based". Un'estesa metanalisi del 2009 (16) sulle terapie per la colite microscopica ha evidenziato la scarsità di trial randomizzati controllati su molti farmaci e i bias legati alla definizione di remissione spontanea e di risposta alla terapia. Tale metanalisi inoltre ha compreso nell'analisi trial che non hanno considerato la contemporanea assunzione di farmaci potenzialmente "critici" (17). Allo stato attuale la budesonide, cortisonico topico con ridotto effetti sistemici, si attesta come principale farmaco nell'induzione di remissione (9 mg/di per 6-8 settimane) sia per la colite linfocitica (18) che per la collagenosa (19) e nel mantenimento (6 mg/die per almeno 6-12 mesi) con studi al momento riguardanti solo la colite collagenosa (20). Tuttavia, sebbene la budesonide induca remissione clinica ed endoscopica, non abolisce l'aumentata permeabilità di membrana a stimoli antigenici nella colite collagenosa. Risultati incoraggianti ma su campioni ancora ristretti sono stati evidenziati per la terapia con bismuto subsalicilato (non in commercio in Italia). Un unico trial randomizzato controllato con mesalazina vs mesalazina +

colestiramina, senza braccio con placebo, ha attestato una risposta maggiore della colite collagenosa al trattamento combinato, mentre uno studio per la colite collagenosa, randomizzato-controllato e in doppio cieco, con l'impiego di probiotici (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*) per 3 mesi ha evidenziato solo un trend di miglioramento non significativo. Risultati scarsamente significativi sono stati evidenziati anche da uno studio multicentrico sul trattamento della colite collagenosa con estratto di *Boswellia serrata* (16). Pertanto, come nel campo diagnostico, anche in quello terapeutico occorrono numerosi studi volti a verificare soluzioni terapeutiche pregresse a nuove.

Corrispondenza

Daniilo Consalvo
S.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Azienda Ospedaliero/Universitaria
Ospedali Riuniti di Trieste
Strada di Fiume, 447 - 34100 Trieste
Tel. + 39 040 3994678
Fax + 39 040 3994216
e-mail: danilo.consalvo@libero.it

Bibliografia

1. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterol* 2011;140:1155-65.
2. Bürgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterol* 2002 Aug;123(2):433-43.
3. Bohr J, Järnerot G, Tysk C, Jones I, Eriksson S. Effect of fasting on diarrhoea in collagenous colitis. *Digestion* 2002;65(1):30-4.
4. Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007 Apr;56(4):504-8.
5. Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000 Aug;95(8):1974-82.

6. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Aug 15;22(4):277-84.
7. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):324-30.
8. 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 Aug;54(8):1126-8.
9. Schusselé Fillietaz S, Juillerat P, Burnand B, Arditi C, Windsor A, Beglinger C, Dubois RW, Peytremann-Bridevaux I, Pittet V, Gonvers JJ, Froehlich F, Vader JP; EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Chronic diarrhea and known inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2009 Mar;41(3):218-26.
10. Nomura E, Kagaya H, Uchimi K, Noguchi T, Suzuki S, Suzuki M, Onodera H, Tateno H. Linear mucosal defects: a characteristic endoscopic finding of lansoprazole-associated collagenous colitis. *Endoscopy* 2010;42 Suppl 2:E9-10.
11. Couto G, Bispo M, Barreiro P, Monteiro L, Matos L. Unique endoscopy findings in collagenous colitis. *Gastrointest Endosc* 2009 May;69(6):1186-8.
12. Cuoco L, Bertoncetto V, Salvagnini M. Colonic perforation after colonoscopy in patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2009 Jul;104(7):1846-7.
13. Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist. *Adv Anat Pathol* 2009 Sep;16(5):290-306.
14. Kiesslich R, Hoffman A, Goetz M, Biesterfeld S, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy. *Gut* 2006 Apr;55(4):591-2.
15. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jun 1;23(11):1525-34.
16. Chande N, MacDonald JK, McDonald JW 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 Jan;104(1):235-41.
17. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):324-30.
18. Miehke S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, Morgner A, Mueller R, Greinwald R, Seitz G, Baretton G, Stolte M. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009 Jun;136(7):2092-100.
19. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, De Vos M, Fontaine F, Naegels S, Schurmans P, Stals H, Geboes K, Rutgeerts P; Belgian IBD Research Group; Codali Brussels. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):20-5.
20. 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 Jan;58(1):68-72.