

# Coliti ed enteriti non IBD-non ischemiche. Coliti da farmaci e “quasi-IBD”

■ In questo articolo vengono inizialmente esaminate le coliti farmaco-indotte, fra cui alcuni casi di colite collagena, colite linfocitica o colite eosinofila; varie forme di colite indotte da FANS e da antiplastici e altre forme più rare come le coliti necrotizzanti da neurolettici o alcune forme di coliti simil-IBD.

Successivamente verranno trattate alcune rare patologie simili alle IBD ma che costituiscono entità nosologiche a sé stanti, come la enterocolite non granulomatosa, la enterite stenotomica ulcerativa criptogenetica multifocale e la malattia veno-occlusiva mesenterica infiammatoria (MIVOD).

■ In this article drug-induced colitis will be discussed first. Among them, several cases of microscopic, ischemic and eosinophilic colitis have been reported, as well as several colonic alterations caused by the use of NSAIDs, antiplastic or antipsychotic drugs.

Thereafter, some IBD-like syndromes will be reviewed, including nongranulomatous chronic idiopathic enterocolitis; cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) and mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD)

■ **Parole chiave:** coliti da farmaci, MIVOD, CMUSE, enterite non granulomatosa

■ **Key words:** colitis, drug-induced, MIVOD, CMUSE, chronic non-granulomatous idiopathic enterocolitis

Gianmichele Meucci

U.O. Gastroenterologia  
Ospedale Valduce  
di Como

## Introduzione

Sotto il termine generico di “coliti” può essere ricompreso un insieme vasto ed eterogeneo di patologie (**tabella 1**). Una loro trattazione esauriente è al di là degli scopi di questo articolo, nel quale verrà focalizzata l'attenzione sulle coliti farmaco-indotte e, successivamente, su alcune rare e poco conosciute sindromi che, pur ricordando per molti aspetti clinici le malattie infiammatorie intestinali, costituiscono probabilmente entità nosologiche a sé stanti.

## Le coliti da farmaci

### Segnalazioni storiche

Risalgono agli anni 60-70 del secolo scorso diverse segnalazioni di coliti associate alla assunzione di farmaci ora molto poco utilizzati, come alfa-metildopa, sali d'oro, flucitosina o penicillamina.

Nel 1977 (1) sono stati segnalati quattro casi di colite da metotrexate. Il metotrexate è quindi spesso citato come una causa di colite farmaco-indotta; ma negli ultimi 30 anni le segnalazioni di colite da metotrexate sono state rarissime (2).

**tab. 1: le coliti non-IBD non-ischemiche**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Colite collagena/linfocitica | Colite associata ai diverticoli                      |
| Coliti infettive             | Colite da diversione                                 |
| Batteriche                   | Colite cistica profonda                              |
| Virus                        | Colite fibrosante                                    |
| Amebica                      | Colite in corso di malattia da emboli di colesterolo |
| Tubercolare                  | Colite eosinofila                                    |
| Colite pseudomembranosa      | Enterocolite necrotizzante                           |
| Coliti da farmaci            | Enterocolite associata a malattia di Hirschprung     |
| Coliti in corso di vasculiti |  |
| Colite/proctite da raggi     |  |

### Colite microscopica farmaco-indotta

Molti farmaci possono causare diarrea. Solo recentemente si è osservato che in alcuni casi alla base della diarrea può esservi una colite microscopica farmaco-indotta, in genere reversibile. Sono segnalati casi di colite microscopica insorte in concomitanza con l'inizio di un trattamento con diversi farmaci ma ovviamente non in tutti i casi è certo il rapporto causa-effetto. In una recente revisione, *Beaugerie e Pardi* (3) hanno elaborato un "indice di probabilità" composto da dati clinici ed istologici, giungendo alla conclusione che un rapporto causa-effetto è molto probabile per acido acetilsalicilico, FANS, ticlopidina, alcuni antisecretivi (lansoprazolo e ranitidina), acarbiosio e sertralina. Per molti altri farmaci la associazione è da considerarsi possibile ma non certa (**tabella 2**).

### Colite ischemica farmaco-indotta

Anche per la colite ischemica sono numerosissime le segnalazioni di casi insorti in concomitanza con l'inizio di una terapia farmacologica. In una recente revisione, *Cappele* concludeva che solo per pochissimi farmaci il rapporto causa-effetto può essere considerato certo, ma per

molti è quanto meno probabile (4) (**tabella 3**). Sono segnalate associazioni anche con altri farmaci come gli antitumorali (5,6), il micofenolato mofetil (7) o i lassativi (8). Sono ipotizzabili quattro meccanismi con cui un farmaco può determinare l'insorgenza di una colite ischemica:

- vasocostrizione splanchnica (digitale, vasopressina, pseudoefedrina, sumatriptan, cocaina, FANS)
- ipoperfusione tissutale (diuretici, lassativi osmotici, neurolettici)
- induzione di stipsi con distensione colica e conseguente incremento della pressione endoluminale ed ipoperfusione mucosa (caso tipico l'alosetron)
- azione protrombotica diretta (estrogeni e, forse, inibitori selettivi della cicloossigenasi di tipo 2 (9)).

Rimane ignoto il meccanismo di azione di altri farmaci (ciclosporina, l'alfa-interferon, la flutamida, micofenolato mofetil).

**tab. 2: coliti microscopiche farmaco-indotte**

| Probabilità elevata | Probabilità intermedia |
|---------------------|------------------------|
| ASA/FANS            | Lisinopril             |
| Ticlopidina         | Carbamazepina          |
| Lansoprazolo        | Levodopa/benserazide   |
| Ranitidina          | Flutamida              |
| Sertralina          | Paroxetina             |
| Acarbiosio          | Simvastatina           |

**tab. 3: coliti ischemiche farmaco-indotte**

**Associazione certa**

Cocaina  
Ergotamina  
Kayexalate

**Associazione probabile**

|               |                 |
|---------------|-----------------|
| Anfetamine    | Alfa-interferon |
| Digitale      | Barbiturici     |
| Dopamina      | Clorpromazina   |
| Adrenalina    | Pseudoefedrina  |
| Noradrenalina | FANS/coxib      |
| Diuretici     | Vasopressina    |
| Danazolo      | Alosetron       |
| Ciclosporina  | Flutamide       |
| Triciclici    |                 |

**Colite eosinofila farmaco-indotta**

Si tratta di una colite su base allergica, descritta in associazione con l'utilizzo di farmaci antiepilettici (10,11), clozapina (12,13), rifampicina (14) e FANS (15,16).

Si manifesta con diarrea profusa, solo raramente ematica, in associazione a rash cutaneo e/o linfadenopatia. Endoscopicamente si possono osservare (a volte soltanto al colon destro): edema, fragilità ed ulcere superficiali. In altri casi il quadro endoscopico è del tutto normale e la diagnosi viene posta soltanto sulla base dell'esame istologico.

**Alterazioni coliche in corso di preparazione intestinale**

È già stato accennato che sono segnalati episodi di colite ischemica indotti dalla assunzione di lassativi, e il meccanismo ipotizzato è quello di una ipoperfusione tissutale secondaria ad un rapido passaggio di liquidi dal comparto intravascolare al lume. In particolare, sono stati descritti alcuni casi di colite ischemica insorti in corso di preparazione per colonscopia con sodio citrato o magnesio fosfato (17). In una analisi dei dati raccolti nel registro CORI si è rilevato che lesioni ischemiche del tutto asintomatiche sono rilevabili nello 0,02 per cento dei pazienti sottoposti a colonscopia (18), anche se non è chiaro se la causa sia la preparazione intestinale o se siano episodi "spontanei" che in assenza dell'esame endoscopico passerebbero inosservati.

Inoltre sono state descritte lesioni endoscopiche del tutto asintomatiche nel 3-24 per cento dei pazienti sottoposti a preparazione con sodio fosfato. Queste lesioni (in genere localizzate al colon sinistro) sono ti-

picamente rappresentate da ulcere aftoidi che possono porre seri problemi di diagnosi differenziale con la malattia di Crohn (19-22). Più raramente sono state descritte lesioni meno tipiche come erosioni, soffiusioni emorragiche, ulcere rettali e, in un caso, un'ulcera della valvola ileo-cecale (23).

Esiste infine una segnalazione di colite stenotante insorta immediatamente dopo l'esecuzione di un clisma opaco, ed attribuita al mezzo di contrasto baritato (24).

**Coliti indotte da farmaci antiblastici**

- Sono descritti diversi casi di colite pseudomembranosa e di colite ischemica insorti durante trattamento con farmaci antiblastici.
- La colite neutropenica (inizialmente definita tiftite, in base ad alcune segnalazioni in cui era interessato solo il cieco) rappresenta una gravissima forma di colite tossica inizialmente descritta in bambini sottoposti a chemioterapia per leucemia linfatica acuta ma poi anche negli adulti in corso di trattamento per tumori solidi e dopo trapianto d'organo. Esordisce alcune settimane dopo il trattamento con diarrea profusa, febbre (molto spesso settica), dolori addominali frequentemente associati a peritonismo. Invariabilmente è presente una marcata neutropenia (meno di 100 leucociti per mm<sup>3</sup>) e radiologicamente si repertano ileo paralitico e ispessimento parietale del cieco o dell'intero colon. La mortalità è elevatissima, a causa di complicanze quali perforazione, necrosi del viscere, emorragia o shock settico (25-27).

- La colite tossica da taxanici (docetaxel paclitaxel) ha molte somiglianze con la colite neutropenica; tuttavia ha un esordio più precoce (mediamente in ottava giornata dopo l'inizio di un ciclo) e non sempre è associata a leucopenia. È frequente la concomitanza di uno stato tossico generalizzato, molto spesso si rende necessario un trattamento chirurgico e la mortalità è elevata (28-30).
- L'irinotecan, pur essendo in generale gravato da una scarsa tossicità gastrointestinale, è stato segnalato come causa di una colite emorragica, che si manifesta con diarrea ematica, febbre e dolori addominali, a volte si associa con infezione da *Clostridium difficile* e/o con lesioni ischemiche e nel 25 per cento dei casi richiede un trattamento chirurgico (31,32).
- Infine sono descritti diversi casi di colite da 5-fluorouracile, in genere autolimitanti, che si manifestano con diarrea non ematica e dolori addominali. L'aspetto endoscopico è variabile (ulcere serpiginose, erosioni, eritema) (33,34). Quadri simili sono stati osservati anche in pazienti trattati con idrossi-carbamide (35).

### Coliti indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

La nozione che questi farmaci possano essere lesivi, oltre che sul tratto digestivo superiore, anche sul piccolo intestino risale a circa 20 anni fa (36). Solo a partire dal 1992 è stata identificata una associazione fra utilizzo dei FANS e sanguinamento intestinale inferiore (37-39), diarrea acuta (40) e "colite acuta" (41). Più controversa è la correlazione fra utilizzo dei FANS ed esacerbazione dei sintomi delle malattie infiammatorie intestinali, sospettata da anni (42), messa in dubbio da una recente revisione della letteratura (43) ma successivamente riproposta da uno studio prospettico (44).

Sono segnalate tre tipiche patologie del colon associate all'assunzione di FANS:

- una colite diffusa simil-ulcerosa che regredisce con la sospensione del farmaco (45,46), recentemente descritta anche dopo assunzione di inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (47,48)
- ulcere "discrete" del colon (49,50) o dell'ileo terminale (51)
- stenosi coliche "a diaframma", spesso sintomatiche e in genere trattate con successo mediante dilatazione pneumatica (52-55).

Come già ricordato, l'utilizzo di FANS è stato associato anche con la colite microscopica, ischemica ed eosinofila. Inoltre, sono segnalati alcuni casi di colite pseudomembranosa (56,57); di colite granulomatosa simil-malattia di Crohn (58) e di lesioni simultumorali del colon destro (59).

### Altre forme di colite farmaco-indotta

Oltre alle forme sopra descritte, esistono altre sporadiche segnalazioni di coliti indotte da farmaci:

- alcuni casi colite diffusa similulcerosa da aciclovir (60) e da micofenolato mofetil (61);
- circa 20 casi di colite necrotizzante in pazienti trattati con neurolettici, alcuni con esito infausto, altri favorevole (62,63);
- alcuni casi di colite granulomatosa da lamotrigina o isotretinoina, caratterizzati da diarrea, febbre, artralgie, rash cutaneo e/o linfadenopatia. In un caso si associava una nefrite interstiziale. La sospensione del farmaco determina la completa regressione del quadro clinico (64,65);
- una recente segnalazione di colite segmentaria del colon sinistro, insorta in un paziente in trattamento con simvastatina, manifestatasi con diarrea non ematica, non responsiva a steroidi ed immunosoppressori e regredita dopo la sospensione del farmaco (66);
- due casi recentemente segnalati di ulcere "discrete" del colon in pazienti in trattamento con alendronato, una localizzata nel colon trasverso ed asintomatica, l'altra localizzata al cieco e causa di sanguinamento digestivo emodinamicamente significativo e trattato con emostasi endoscopica (67).

### Le "quasi IBD"

#### Enterite non granulomatosa cronica idiopatica

Si tratta di una patologia descritta per la prima volta nel 1996, e di cui sono segnalati solo 12 casi (68-70). Esordisce acutamente (ad un'età variabile fra i 22 ed i 74 anni) con diarrea profusa non ematica, spesso accompagnata da nausea, vomito e calo ponderale, raramente febbre. Gli esami biochimici mostrano anemia e squilibri elettrolitici; gli indici di flogosi sono in genere normali. Radiologicamente si osserva un ispessimento plicale dell'intestino tenue prossimale. Nel 50% dei casi la colonscopia mostra un quadro endoscopico indistinguibile da quello di una pancolite ulcerosa mentre, sempre in circa la metà dei casi, è rilevabile un aspetto flogistico diffuso del duodeno caratterizzato da eritema e ulcere superficiali. Istologicamente è rilevabile, sia nel colon sia nel duodeno, un infiltrato in-

fiammatorio acuto e cronico con ascessi criptici. A livello duodenale è presente una atrofia dei villi non accompagnata né da allungamento delle cripte, né da incremento dei linfociti intraepiteliali, dati che consentono di differenziare questa forma dalla malattia celiaca (anche gli anticorpi antiendomio sono costantemente negativi). La terapia steroidea determina la rapida remissione dei sintomi, ma molti pazienti diventano steroide-dipendenti (in un caso si è dimostrata efficace la ciclosporina). Nel 30 per cento dei casi si è verificata una emorragia digestiva superiore e nella serie originale di 11 pazienti ben 3 sono deceduti per complicanze infettive o emorragiche.

Sono descritti altri pazienti con "colite ulcerosa" e coinvolgimento del duodeno, che potrebbero in realtà rappresentare ulteriori esempi di questa patologia (71-73). È anche possibile che molti casi non siano mai stati segnalati in quanto etichettati come forme atipiche di malattia di Crohn o di colite ulcerosa.

### **Enterite stenotomica ulcerativa criptogenetica multifocale (CMUSE)**

È una patologia caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione intestinale, con frequente recidiva postchirurgica e risposta ai corticosteroidi. La prima descrizione risale al 1964: nei successivi 40 anni sono comparse altre 18 segnalazioni. Le informazioni più organiche derivano da uno studio osservazionale multicentrico francese del 2004, in cui sono stati raccolti 12 casi (74). L'età di esordio è variabile fra i 15 ed i 70 anni ed è frequente l'associazione con artriti, sicca syndrome, fenomeno di Raynaud o polineuropatie. Gli esami di laboratorio mostrano anemia sideropenica con normalità degli indici di flogosi. Radiologicamente sono tipicamente rilevabili multiple stenosi brevi di digiuno e ileo prossimale con retrodilatazioni multiple. Nei casi in cui è stata eseguita una arteriografia sono stati riscontrati stenosi e aneurismi delle arterie digiunoileali. Endoscopicamente ed istologicamente il duodeno ha invece un aspetto normale. Spesso i sintomi recedono con la terapia steroidea ma la maggior parte dei pazienti diviene steroide-dipendente e quasi invariabilmente si rende prima o poi necessario un intervento chirurgico. Anche le recidive post-chirurgiche sono frequenti e spesso sono necessari interventi multipli. Gli immunosoppressori sono inefficaci.

### **Colite simil-ulcerosa in pazienti con colite da diversione**

Fra il 1999 ed il 2000 sono stati descritti quattro pazienti con colite da diversione che a distanza di 1-6 mesi dalla diagnosi (e di 4-24 mesi dall'intervento) hanno iniziato ad accusare perdite ematiche dalla colostomia, associate ad un quadro endoscopico ed

istologico tipico per colite ulcerosa. Tutti hanno tratto giovamento da trattamenti (orale o topico a seconda dei casi) con steroidi e/o mesalazina (75-77). È stato ipotizzato che la colite da diversione possa scatenare l'insorgenza di un quadro flogistico simil-colite ulcerosa nei segmenti di colon a monte della stomia.

### **Malattia veno-occlusiva infiammatoria mesenterica (MIVOD)**

Il termine MIVOD (acronimo di *Mesenteric Inflammatory Venous-Occlusive Disease*) è stato coniato nel 1994 per descrivere una patologia infiammatoria delle vene mesenteriche intra ed extramurali, senza evidenza di vasculiti in altri organi o apparati (78). Sulla base delle caratteristiche cliniche ed istopatologiche è stato proposto di ricomprendere sotto questo nome altre due entità precedentemente descritte e denominate rispettivamente *flebite linfocitica enterocolica idiopatica* (79) ed *iperplasia miointimale delle vene mesenteriche* (80). Non vi è ancora pieno accordo sulla nomenclatura; secondo una teoria si tratta di una patologia che evolve attraverso due stadi successivi: il primo consiste in una flogosi linfocitica delle piccole vene mesenteriche (e allora si parlerebbe propriamente di flebite linfocitica enterocolica) da cui deriverebbero una vasculite necrotizzante con successive trombosi, ricanalizzazione ed infine iperplasia miointimale (81). Un'altra proposta è quella di denominare flebite linfocitica i casi in cui sono interessate soltanto le vene intramurali e MIVOD le forme con interessamento anche delle vene extramurali (82).

Un'ultima teoria (83) - probabilmente la più utile dal punto di vista pratico - ipotizza invece l'esistenza di due distinte entità cliniche, fra loro correlate ma con chiare differenze dal punto di vista clinico, epidemiologico ed istopatologico:

- la *flebite linfocitica enterocolica idiopatica* insorge spesso in età avanzata, in ugual frequenza in maschi e femmine. Può interessare sia il piccolo intestino sia qualunque porzione del colon e quasi invariabilmente esordisce con un quadro di ischemia intestinale acuta che rende necessario un intervento chirurgico in urgenza (84-88). In altri casi il primo segno è la comparsa di una massa addominale similtumorale determinata da una tumefazione del colon (89-93) o del mesentere (94). Altre manifestazioni più rare sono colecistite acuta alitiasica (95,96), intussuscezione (97) ed emorragia massiva del tratto digestivo inferiore (98). Sono stati segnalati anche casi a localizzazione gastrica che si manifestano con ulcere antrali refrattarie alla terapia medica (99). In ogni caso l'intervento chirurgico è quasi invariabilmente risolutivo; a tutt'oggi è descritto un solo caso di recidiva postchirurgica (100);



- la *iperplasia miointimale delle vene mesenteriche* colpisce invece tipicamente i maschi in età giovanile, interessa il colon sinistro e si manifesta in maniera subacuta o cronica con diarrea e dolori addominali. L'esame endoscopico mostra un interessamento segmentario del colon sinistro e per questo viene spesso posta diagnosi di malattia di Crohn. Gli steroidi e la mesalazina sono però del tutto inefficaci ed invariabilmente si rende necessario l'intervento chirurgico. Le biopsie mucose perendoscopiche non consentono di dimostrare nessuna lesione specifica e la diagnosi può essere posta soltanto sul pezzo operatorio (101-104). Anche in questo caso non sono descritte recidive postchirurgiche.

Non è nota l'eziologia di questa patologia. Sono noti alcuni casi insorti dopo esposizione a farmaci (in particolare flutamide e rutoside) (85,89,92,97) ed un caso scatenato da una infezione da citomegalovirus (105). Raramente è stata osservata una associazione con altre patologie autoimmuni (96,100,106).

### Corrispondenza

Gianmichele Meucci  
Unità Operativa di Gastroenterologia  
Ospedale Valduce  
Via Dante 11 - 22100 Como  
Tel. +39 031 324111  
Fax +39 031 308047  
e-mail: g.meucci@tele2.it

### Bibliografia

1. Novak RA, Kessinger A. Methotrexate induced colitis. *Nebr Med J.* 1976;61:84-7.
2. Atherton LD, Leib ES, Kaye MD. Toxic megacolon associated with methotrexate therapy. *Gastroenterology* 1984;86:1583-8.
3. **Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:277-84.**
4. **Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1175-90.**
5. Tashiro M, Yoshikawa I, Kume K, Otsuki M. Ischemic colitis associated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:231-2.
6. Daniele B, Rossi GB, Losito S, Gridelli C, de Bellis M. Ischemic colitis associated with paclitaxel. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:159-60.
7. Kim HC, Park SB. Mycophenolate mofetil-induced ischemic colitis. *Transplant Proc.* 2000;32:1896-7.
8. Lopez Morra HA, Fine SN, Dickstein G. Colonic ischemia with laxative use in young adults. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2134-6.
9. Radaelli F, Feltri M, Meucci G, Spinzi G, Terruzzi V, Minoli G. Ischemic colitis associated with rofecoxib. *Dig Liver Dis.* 2005;37:372-6.
10. Atkinson RJ, Dennis G, Cross SS, McAlindon ME, Sharrack B, Sanders DS. Eosinophilic colitis complicating anti-epileptic hypersensitivity syndrome: an indication for colonoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2004;60:1034-6.
11. Anttila VJ, Valtonen M. Carbamazepine-induced eosinophilic colitis. *Epilepsia* 1992;33:119-21.
12. Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. Clozapine-induced eosinophilic colitis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1386-7.
13. Friedberg JW, Frankenburg FR, Burk J, Johnson W. Clozapine-caused eosinophilic colitis. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:97-8.
14. Lange P, Oun H, Fuller S, Turney JH. Eosinophilic colitis due to rifampicin. *Lancet* 1994;344:1296-7.
15. Jimenez-Saenz M, Gonzalez-Campora R, Linares-Santiago E, Herrerias-Gutierrez JM. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:84-5.
16. Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med.* 1990;89:526-7.
17. Oh JK, Meiselman M, Lataif LE Jr. Ischemic colitis caused by oral hyperosmotic saline laxatives. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:319-22.
18. Lieberman D, Eisen G, Holub J, Mattek N, Michaels L. Prevalence of ischemic colitis in asymptomatic patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB259.
19. Zwas FR, Cirillo NW, el-Serag HB, Eisen RN. Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:463-6.
20. Rejchrt S, Bures J, Siroky M, Kopacova M, Slezak L, Langr F. A prospective, observational study of colonic mucosal abnormalities associated with orally administered sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:651-4.
21. Hixson LJ. Colorectal ulcers associated with sodium phosphate catharsis. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:101-2.
22. Watts DA, Lessells AM, Penman ID, Ghosh S. Endoscopic and histologic features of sodium phosphate bowel preparation-induced colonic ulceration: case report and review. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:584-7.
23. Yarze JC, Winkell EC. Colon lavage-induced ileocecal valve ulceration. *Gastrointest Endosc* 2003;58:2805.
24. Lee JH, Kim HJ, Kim HS, Hong JW, Jang JY, Nam KD, Kim NH, Lee SK, Joo KR, Dong SH, Kim BH, Chang YW, Lee JI, Chang R, Kim YH. A case of idiopathic colitis developed after barium enema Korean *J Gastroenterol.* 2006;47:159-63.
25. Bremer CT, Monahan BP. Necrotizing enterocolitis in neutropenia and chemotherapy: a clinical update and old lessons relearned. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:333-41.
26. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:44-7.
27. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2005;50:215-20.
28. Li Z, Ibrahim NK, Wathen JK, Wang M, Mante Menchu RP, Valero V, Theriault R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Colitis in patients with breast carcinoma treated with taxane-based chemotherapy. *Cancer* 2004;101:1508-13.
29. Poupney S, Bellaiche G, Lapoile E, Slama JL. Acute hemorrhagic colitis after docetaxel chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:952-4.
30. Ibrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, Lynch PM, Boehnke-Michaud L, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 2000 Jan 22;355(9200):281-3.
31. Sears S, McNally P, Bachinski MS, Avery R. Irinotecan (CPT-11) induced colitis: report of a case and review of Food and Drug Administration MEDWATCH reporting. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:841-4.
32. Sandmeier D, Chaubert P, Bouzourene H. Irinotecan-induced colitis. *Int J Surg Pathol.* 2005;13:215-8.

33. Akay S, Ozutemiz O, Doganavsargil B. Severe colitis after administration of UFT chemotherapy for temporal bone carcinoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(2):89-92.
34. Madisch A, Wiedbrauck F, Marquard F, Stolte M, Hotz J. 5-Fluorouracil-induced colitis-a review based upon consideration of 6 cases. *Z Gastroenterol.* 2002;40:59-66.
35. Sadamoto Y, Ueda T, Matsumoto M, Kubokawa M, Ito K, Kubo H, Tanaka M, Harada N, Muta K, Nawata H, Takata M, Yao T. A case of drug-induced colitis complicating the administration of hydroxycarbamide. *Endoscopy* 2002;34:511.
36. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, Delacey G, Gumpel MJ, Levi AJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987Sep;93(3):480-9.
37. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992;103:862-9.
38. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 1997;42:990-7.
39. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, Yu Q, Bombardier C. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
40. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003;52:260-3.
41. Gleeson MH, Davis AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:817-25.
42. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1987 Oct;107(4):513-6.
43. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov 15;20(10):1035-43.
44. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, Bjornsson E, Bjarnason I. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:196-202.
45. **Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:685-91.**
46. Gleeson M, Ramsay D, Hutchinson S, Spencer D, Monteith G. Colitis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;344:1028.
47. Houmani Z, Imbert A, Duchmann JC, Messerschmitt C, Barbare JC, Latrive JP, Biour M. Acute colitis closely following the beginning of celecoxib treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1294-5.
48. Rey P, Andriamanantena D, Carrère C, Casassus-Builhé D, Hamant N, Perret JL. Colite aiguë ulcéro-hémorragique induite par le célécoxib. *Presse Med.* 2005;34:443-5.
49. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M, Honda K, Yao T, Fujishima M. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:473-80.
50. Amano Y, Kushiya Y, Takahashi Y, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Prevalence of ileo-colonic ulcerative lesions in chronic NSAIDs users. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1193.
51. Lengeling RW, Mitros FA, Brennan JA, Schulze KS. Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:160-9.
52. Hooker GD, Gregor JC, Ponich TP, McLarty TD. Diaphragm-like strictures of the right colon induced by indomethacin suppositories: evidence of a systemic effect. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:199-202.
53. Smith JA, Pineau BC. Endoscopic therapy of NSAID-induced colonic diaphragm disease: two cases and a review of published reports. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:120-5.
54. Byrne MF, McGuinness J, Smyth CM, Manning DS, Sheehan KM, Bohra SG, Patchett SE, Murray FE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1265-9.
55. Gopal DV, Katon RM. Endoscopic balloon dilation of multiple NSAID-induced colonic strictures: case report and review of literature on NSAID-related colopathy. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:120-3.
56. Romero-Gomez M, Suarez Garcia E, Castro Fernandez M. Pseudomembranous colitis induced by diclofenac. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:228.
57. Gentic A, Pennec YL. Diclofenac-induced pseudomembranous colitis. *Lancet* 1992;340:126-7.
58. Baert F, Hart J, Blackstone MO. A case of diclofenac-induced colitis with focal granulomatous change. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1871-3.
59. Kirsch M. Nonsteroidal antiinflammatory drug colopathy: mimicry of Crohn's disease and colon carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:121-3.
60. Wardle TD, Finnerty JP, Swale V, Beer T. Acyclovir-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:415-7.
61. Khoury N, Ammor M, Durrbach A, Kriaa F, Charpentier B. Diffuse colitis associated with mycophenolate mofetil treatment: apropos of 1 case. *Nephrologie* 2000;21:437-9.
62. Shammi CM, Remington G. Clozapine-induced necrotizing colitis. *J Clin Psychopharmacol.* 1997 Jun;17(3):230-2.
63. Filloux MC, Marechal K, Bagheri H, Morales J, Nouvel A, Laurencin G, Montastruc JL. Phenothiazine-induced acute colitis: a positive rechallenge case report. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22:244-5.
64. Ferverza FC, Kanakiriya S, Kunau RT, Gibney R, Lager DJ. Acute granulomatous interstitial nephritis and colitis in anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with lamotrigine treatment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1034-40.
65. Melki M, Poudroux P, Pignodel C, Balmes JL. Granulomatous colitis likely induced by isotretinoin. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001r;25:433-5.
66. Leung FW, Lieberman J, Fagen N, Kasimian D, Wick R. Colonoscopic features of simvastatin-induced colitis suggest ischemia as an etiologic mechanism. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:175-8.
67. Sawhney MS, Nelson DB. Alendronate-induced colon ulcers: case report of a new clinical entity. *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):1024-6.
68. Soergel KH. Nongranulomatous chronic idiopathic enterocolitis: a primary histologically defined disease. *Dig Dis Sci.* 2000;45:2085-90.
69. Sakoulas G, Anastopoulos H. Successful use of cyclosporine in the treatment of glucocorticoid-resistant nongranulomatous chronic idiopathic enterocolitis. *Gastroenterology* 1999;117:1259-60.
70. **Ruan EA, Komorowski RA, Hogan WJ, Soergel KH. Nongranulomatous chronic idiopathic enterocolitis: clinicopathologic profile and response to corticosteroids. *Gastroenterology* 1996;111:629-37.**
71. Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1407-13.
72. Mitomi H, Atari E, Uesugi H, Nishiyama Y, Igarashi M, Arai N, Ihara A, Okayasu I. Distinctive diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1997;42:684-93.
73. Terashima S, Hoshino Y, Kanzaki N, Kogure M, Gotoh M.

- Ulcerative duodenitis accompanying ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Feb;32(2):172-5.
74. Perlemuter G, Guillevin L, Legman P, Weiss L, Couturier D, Chaussade S. Cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. *Gut* 2001;48:333-8.
  75. Lim AG, Langmead FL, Feakins RM, Rampton DS. Diversion colitis: a trigger for ulcerative colitis in the in-stream colon? *Gut* 1999;44:279-82.
  76. Lim AG, Lim W. Diversion colitis: a trigger for ulcerative colitis in the instream colon. *Gut* 2000;4:441.
  77. Jowett SL, Cobden I. Diversion colitis as a trigger for ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:294.
  78. Flaherty MJ, Lie JT, Haggitt RC. **Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease. A seldom recognized cause of intestinal ischemia.** *Am J Surg Pathol.* 1994;18:779-84.
  79. Saraga EP, Costa J. Idiopathic entero-colic lymphocytic phlebitis. A cause of ischemic intestinal necrosis. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:303-8.
  80. Genta RM, Haggitt RC. Idiopathic myointimal hyperplasia of mesenteric veins. *Gastroenterology* 1991;101:533-9.
  81. Bao P, Welch DC, Washington MK, Herline AJ. Resection of mesenteric inflammatory veno-occlusive disease causing ischemic colitis. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:812-7.
  82. Corsi A, Ribaldi S, Coletti M, Bosman C. Intramural mesenteric venulitis. A new cause of intestinal ischaemia. *Virchows Arch.* 1995;427:65-9.
  83. Kao PC, Vecchio JA, Hyman NH, West AB, Blaszyk H. **Idiopathic myointimal hyperplasia of mesenteric veins: a rare mimic of idiopathic inflammatory bowel disease.** *J Clin Gastroenterol.* 2005 Sep;39(8):704-8.
  84. Lie JT. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD): an emerging and unsuspected cause of digestive tract ischemia. *Vasa.* 1997 May;26:91-6.
  85. Chergui MH, Vandepierre J, Van Eeckhout P. Enterocolic lymphocytic phlebitis: a case report. *Acta Chir Belg.* 1997;97:293-6
  86. Saraga E, Bouzourenne H. **Enterocolic (lymphocytic) phlebitis: a rare cause of intestinal ischemic necrosis: a series of six patients and review of the literature.** *Am J Surg Pathol.* 2000;24:824-9.
  87. Hu JC, Forshaw MJ, Thebe P, Stewart M. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease as a cause of acute abdomen: report of five cases. *Surg Today* 2005;35:961-4.
  88. Charron P, Smith J. Mesenteric venulitis in a 71-year-old man after acute appendicitis. *Am Surg.* 2005;71:574-7.
  89. Haber MM, Burrell M, West AB. Enterocolic lymphocytic phlebitis. Clinical, radiologic, and pathologic features. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17:327-32.
  90. De Marco L, Cavazza A, Pastore L, Rossi G, Piana S, Putrino I, Gardini G. Enterocolic phlebitis. Description of a case and review of the literature *Pathologica.* 2003;95:203-8.
  91. Tuppy H, Haidenthaler A, Schandalik R, Oberhuber G. Idiopathic enterocolic lymphocytic phlebitis: a rare cause of ischemic colitis. *Mod Pathol.* 2000;13:897-9.
  92. Kettaneh A, Lenglet T, Poulet B, Michot J, Barrat C, Seror O, Prevot S, Thomas M, Fain O. Pseudotumoral enterocolic phlebitis of the cecum and rutoside. A case report *Rev Med Interne* 2002;23:465-8.
  93. Knauer M, Haid A, Gruber-Mosenbacher U, Wenzl E. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD)—a rare cause of intestinal ischemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117:610-4.
  94. Arain FA, Willey J, Richter J, Senagore A, Petras R. An unusual presentation of enterocolic lymphocytic phlebitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:252-4.
  95. Lie JT. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD): an emerging and unsuspected cause of digestive tract ischemia. *Vasa.* 1997;26:91-6.
  96. Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H. Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2003;22:447-9.
  97. Wright CL, Cacala S. Enterocolic lymphocytic phlebitis with lymphocytic colitis, lymphocytic appendicitis, and lymphocytic enteritis. *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):542-7.
  98. Pares D, Biondo S, Marti-Rague J, Vidal A, Kreisler E, Jaurrieta E. Enterocolic lymphocytic phlebitis of the right colon as a cause of massive gastrointestinal bleeding. *Colorectal Dis.* 2003;5:376-9.
  99. Abraham SC, Solem CA, Hauser SC, Smyrk TC. Chronic antral ulcer associated with gastroduodenal lymphocytic phlebitis. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1659-63.
  100. Tempia-Caliera AA, Renzulli P, Z'graggen K, Lehmann T, Ruchti C, Buchler MW. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease: a rare cause of intestinal ischemia. The first description of recurrent disease. *Digestion* 2002;66:262-4.
  101. Savoie LM, Abrams AV. Refractory proctosigmoiditis caused by myointimal hyperplasia of mesenteric veins: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1093-6.
  102. Gan SI, Urbanski S, Coderre SP, Panaccione R. Isolated visceral small artery fibromuscular hyperplasia-induced ischemic colitis mimicking inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2058-62.
  103. Abu-Alfa AK, Ayer U, West AB. Mucosal biopsy findings and venous abnormalities in idiopathic myointimal hyperplasia of the mesenteric veins. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1271-8.
  104. Lavu K, Minocha A. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disorder: a rare entity mimicking inflammatory bowel disorder. *Gastroenterology.* 2003;125:236-9.
  105. Ailani RK, Simms R, Caracioni AA, West BC. Extensive mesenteric inflammatory veno-occlusive disease of unknown etiology after primary cytomegalovirus infection: first case. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1216-8.
  106. Ailani RK, Simms R, Caracioni AA, West BC. Extensive mesenteric inflammatory veno-occlusive disease of unknown etiology after primary cytomegalovirus infection: first case. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1216-8.