

Λεμφοκυτταρική – Κολλαγονώδης Κολίτιδα



ΜΥΛΩΝΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

Γαστρεντερολόγος

Ιστορική αναδρομή

- **1976:** Freeman και Lindstrom περιγράφουν την Κολλαγονώδη Κολίτιδα (ΚΚ)
- **1980:** Read: χρησιμοποιεί τον όρο Μικροσκοπική Κολίτιδα (ΜΚ) για να περιγράψει την χρόνια διάρροια με ενδοσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο
- **1989:** Lazenby et al περιγράφει για πρώτη φορά την Λεμφοκυτταρική Κολίτιδα (ΛΚ)

Ann R Coll Physicians Surg Can 1976; 9 (45)

Pathol Eur 1976; 11: 87-9, Gastroenterology 1980; 78: 264-71

Hum Pathol 1989; 20: 18-28

Επιδημιολογία

- Επίπτωση ~ 5/100,000
- Προσβολή στην 6η – 7η δεκαετία της ζωής
- Συχνότερη σε γυναίκες (ΚΚ > ΛΚ)
- 25% των ασθενών με ΜΚ είναι < 45 έτη
- Σπάνια περιστατικά σε παιδιά < 12 ετών



Pardi DS et al. Gut 2007; 56: 504

Bohr J et al. Gut 1996;39: 846

Gremse DA et al. Gastroenterology 1993;104: 906

The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota

1985-2001

ΚΚ 3.1/100,000

ΛΚ 5.5/100,000

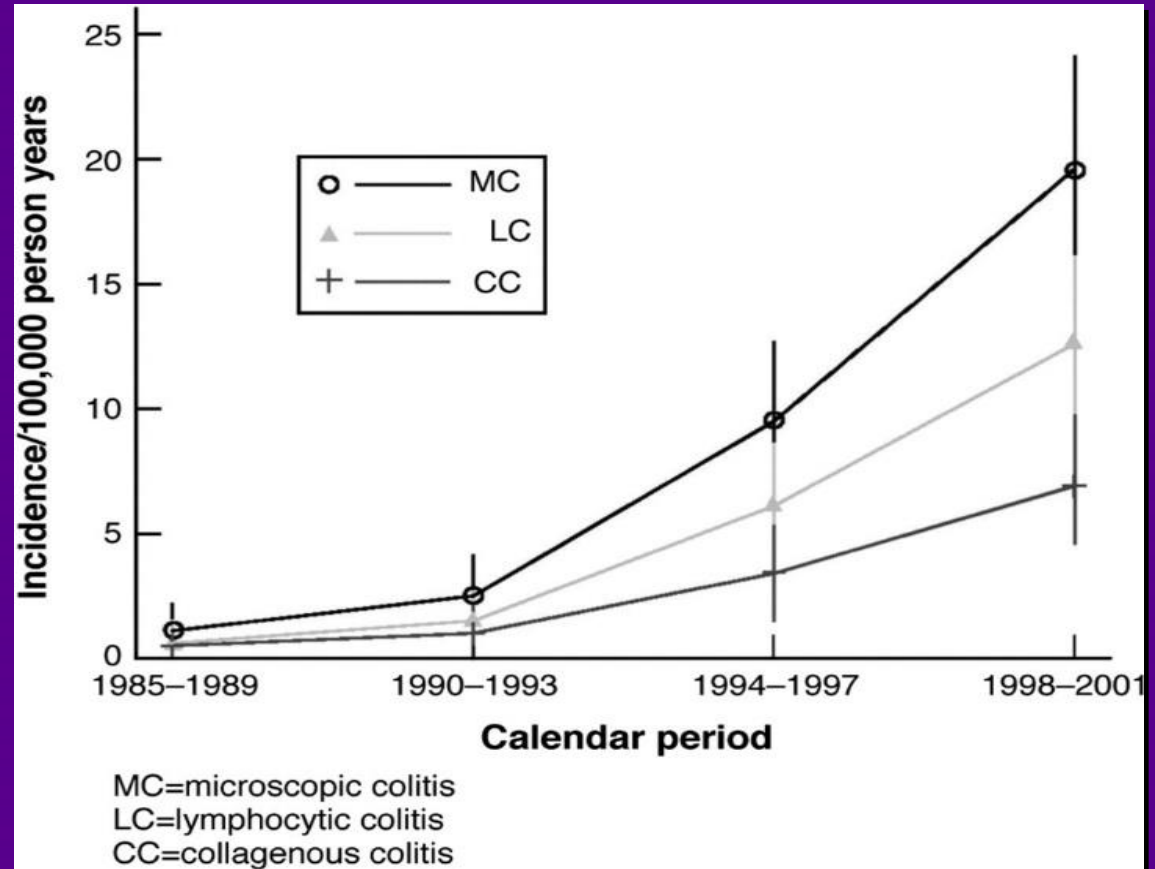
1997-2001

ΚΚ 6.2/100,000

ΛΚ 12.9 /100,000

Επιπολασμός 103 περιστατικά /100,000

ΚΚ: 42, ΛΚ: 69



Διερεύνηση Διάρροιας

- 9.7% (97/1018) των ασθενών που παρουσιάζουν υδαρή διάρροια χωρίς πρόσμιξη αίματος
- 20% των ασθενών με διάρροια που είναι > 70 έτη.

- 70 ετών γυναίκα με 6 υδαρείς κενώσεις /24ωρο για τους τελευταίους 6 μήνες χωρίς πρόσμιξη αίματος, με νυχτερινή αφύπνιση
- Ήπιο κοιλιακό άλγος με μικρή απώλεια βάρους
- Κολονοσκόπηση φυσιολογική πριν 1 έτος
- Ατομικό αναμνηστικό: ΓΟΠ: εσομεπραζόλη, οστεοαρθρίτιδα: ιβουπροφένη, δικλοφαινάκη
- Υποθυρεοειδισμό λαμβάνει T4 100mg
- Κάπνισμα: 1 πακέτο /24ωρο x 40 έτη

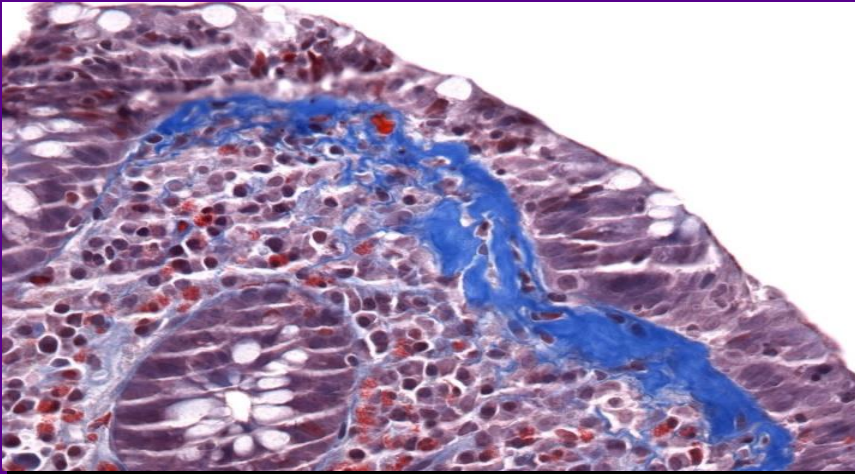
Εργαστηριακός έλεγχος

- 50% παρουσία λευκοκυττάρων στα κόπρανα
- ↑ΤΚΕ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- ANA, p-ANCA, RF, AMA, ASCA... (+)

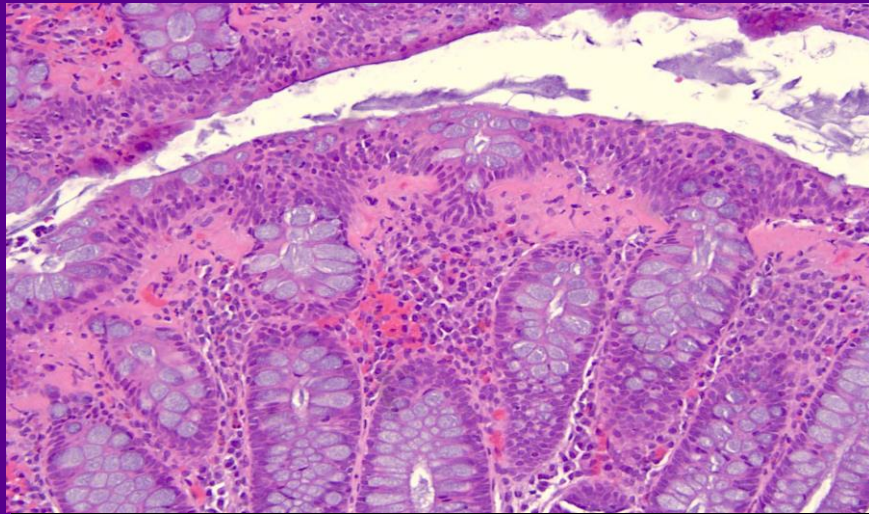




Κολλαγονώδης κολίτιδα

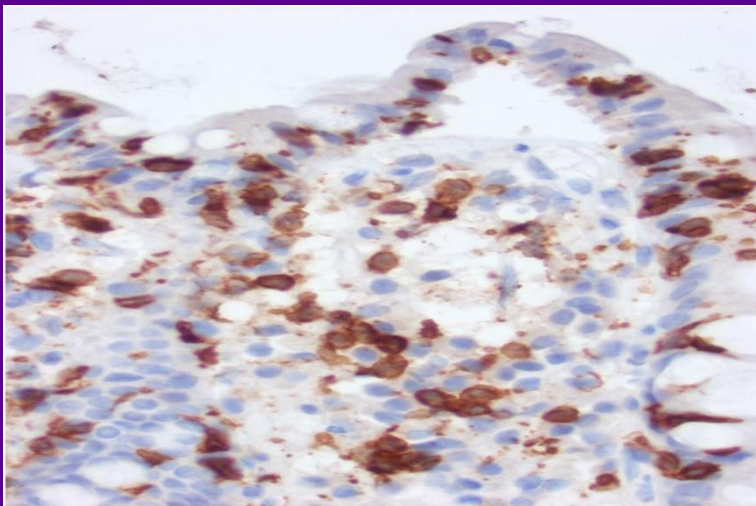
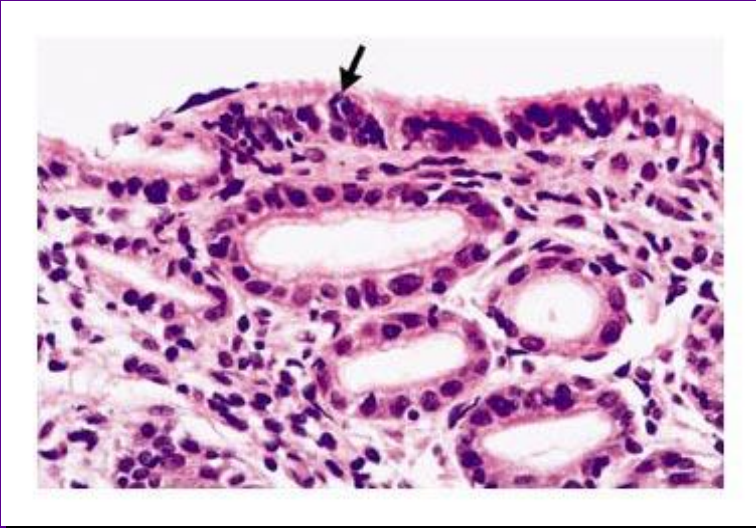


Παρουσία στοιβάδας
υποεπιθηλιακού κολλαγόνου
πάχους $> 10\mu\text{m}$



Φλεγμονή στο χόριο που
αποτελείται κυρίως από
λεμφοκύτταρα και
πλασματιούτταρα

Λεμφοκυτταρική κολίτιδα



- ↑ ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων
(≥ 20 IEL σε 100 ενδοεπιθηλιακά
κύτταρα)
- Φλεγμονή στο χόριο με παρουσία
λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων
- Δεν υπάρχει στοιβάδα υποεπιθηλιακού
κολλαγόνου ή αν υπάρχει είναι $< 10\mu\text{m}$

Κλινική εικόνα

- Υδαρείς διαρροϊκές κενώσεις χωρίς αίμα
 - Νυχτερινές διάρροιες
 - Αιράτεια
- Κοιλιακό άλγος
- Απώλεια βάρους
- Τα συμπτώματα είναι ηπιότερα στην ΛΚ

Bohr J et al. Gut 1996;39: 846

Bjomback C et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1225

Mullhaupt B et al. Gut 1998; 43: 629

Διαφορική Διάγνωση

Αλληλοεπιτάλυση με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου

- – 50-70% στην μελέτη κοορτής (Olmsted County)

Limsui D et al. Inflamm Bowel Dis 2006; 13(2): 175

Μικροσκοπική κολίτιδα: Κάπνισμα

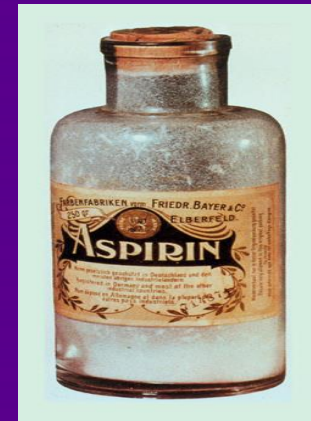
- Case – control μελέτη με 340 ασθ (ΚΚ: 124, ΛΚ: 216)
- Το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΜΚ
- OR: 2.12 95% CI (1.56-2.88)
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους καπνίζοντες σε σχέση με τους πρώην καπνιστές
- οι ενεργείς καπνιστές εμφανίζουν την νόσο 10 έτη νωρίτερα από τους μη καπνιστές

Yen EF et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(10) 1835

Fernandez-Banares F et al. Inflamm Bowel Dis 2013; 19 (7): 1470

Μικροσκοπική κολίτιδα & Φάρμακα

- Αναρρόζη, ασπιρίνη, NSAIDs, PPI, SSRI, τικλοδιπίνη, ρανιτιδίνη
- Καρβαμαζεπίνη, φλουταμίδη, λισινοπρίλη, συμβαστατίνη, Madopar, Tardyferon



Beaugerie & Pardi Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 277

Συνύπαρξη με αυτοάνοσα νοσήματα

- Ρευματικά νοσήματα
- Κοιλιοκάκη
- Θυρεοειδοπάθεια
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Κολλαγονική κολίτιδα: OR 11,0 (5.1-23.8), $p < 0.001$

Λεμφοκυτταρική κολίτιδα OR 16.6 (6.4-43.1), $p < 0.001$

Μικροσκοπική κολίτιδα - Κοιλιοκάκη

- Σε μια μελέτη κοορτής ασθενών με κοιλιοκάκη η διάγνωση της ΜΚ ετέθη σε 4.3% (x72 φορές > από τους ασθενείς χωρίς κοιλιοκάκη).
- Σε ασθενείς με μικροσκοπική κολίτιδα αλλοιώσεις τύπου κοιλιοκάκης στο λεπτό έντερο έχουν περιγραφεί σε 2 -9%
 - Συνήθως προηγείται η διάγνωση της κοιλιοκάκης και μετά εάν δεν ανταποκρίνεται στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης γίνεται η διάγνωση της ΜΚ
- Ο ορολογικός έλεγχος είναι συνήθως αρνητικός με αντισώματα έναντι ενδομυσίου
 - Σε μια μελέτη 2/53 (3.8%) των ασθενών με μικροσκοπική κολίτιδα είχαν θετικά αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης

Διάγνωση: Ενδοσκοπηση

- $\geq \uparrow$ υποεπιθηλιακού κολλαγόνου και $>$ διήθηση του επιθηλίου με λεμφοκύτταρα υπάρχει στο ΔΕ κόλο
 - Απώλεια της διάγνωσης σε 73% και 29% σε λήψη βιοψιών από το ορθό και το ορθοσιγμοειδές αντίστοιχα
- Σε μια μελέτη η λήψη βιοψιών από το AP κόλο είναι ικανοποιητική για την διάγνωση σε 98.6% των περιστατικών μικροσκοπικής κολίτιδας.

Carpenter HA et al. Dig Dis Sci 1992;37: 1903

Matteoni CA et al. Am J Med 2000;108: 416

Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία

- Γενετικοί παράγοντες
 - HLA DQ2, DQ1/3, DR3DQ2, MM-9 γονίδιο
- Διαταραχή στην λειτουργία του φραγμού του επιθηλίου
- Παθολογική έκκριση Cl και η ↓ επαναρρόφηση NaCl
- Δυσσαπορρόφηση χολικών οξέων
- Αυτοανοσία (ANA, P-ANCA, RF), 40% συνύπαρξη με αυτοάνοσα νοσήματα
- Διαταραχή της λειτουργίας των ινοβλαστών
- Φάρμακα
- Λοιμώξεις....

Ανοσολογική αντίδραση σε αντιγόνα του αυλού σε άτομα με προδιάθεση
Η διάρροια είναι ανάλογη με την φλεγμονώδη διήθηση στο χόριο και όχι με το πάχος της στοιβάδας του κολλαγόνου

Διαμεσολαβητές της φλεγμονής

- CD 8+ T λεμφοκύτταρα
- ↑ ενεργών ηωσινοφίλων & ↑ CD25+FOXP3+ λεμφοκυττάρων
- Χρώση για κολλαγόνο III και IV και τενασίνη
- Διαταραχή στον σχηματισμό και την καταστροφή του ινώδους
- Th1 ↑ IFN-γ, TNF, IL-15
- ↑ NO, NO συνθετάση
- ↑ πρωτεΐνης X των ηωσινοφίλων, μυελουπεροξειδάσης, και τρυπτάσης στα κόπρανα.
- Αντικρουόμενα αποτελέσματα για την καρπροτεΐνη

Φυσική Ιστορία – Λεμφοκυτταρική κολίτιδα

- Χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος: 30%
- Χρόνια ενεργός: 7%
- Ένα επεισόδιο: 63%

Φαρμακευτική αγωγή

- Λοπεραμίδη
- 5-αμινοσαλικυλικά
- Βουδεσονίδη
- Πρεδνιζολόνη
- Αζαθειοπρίνη- 6-MP
- Μεθοτρεξάτη
- **Infliximab – Adalimumab**

Αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης

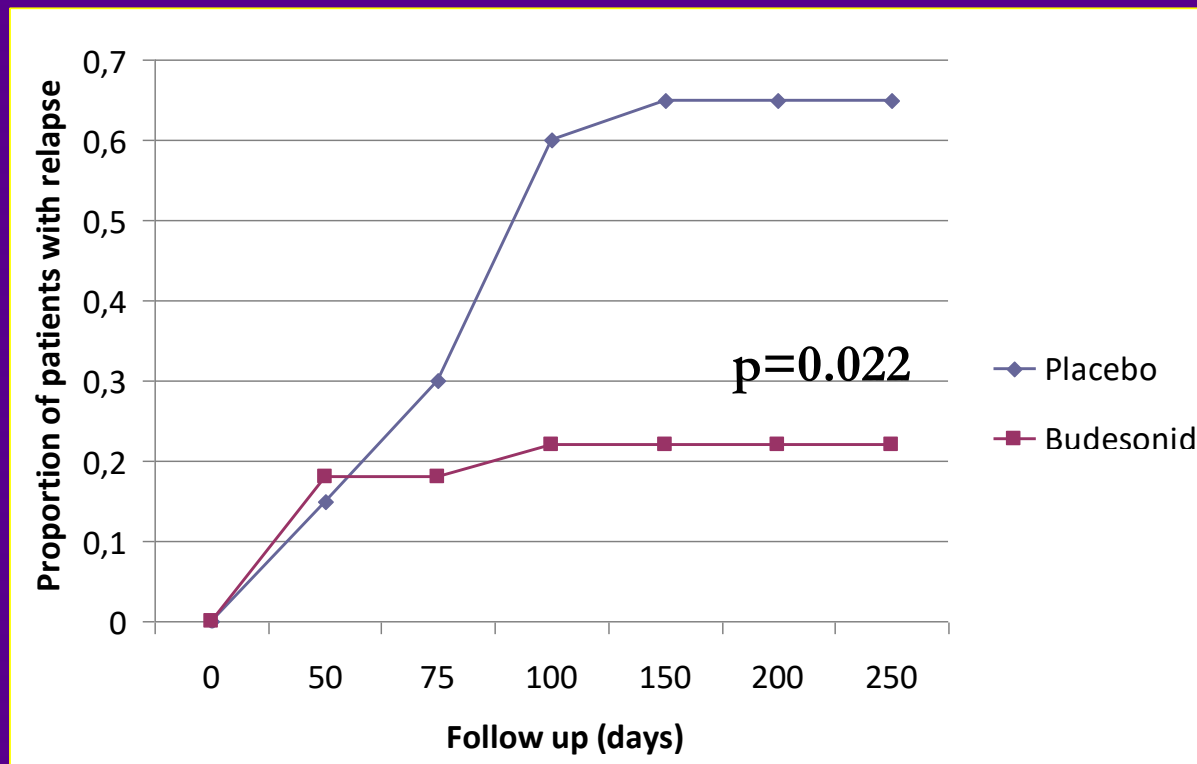
Cochrane meta-analysis

- N=94 ασθ με ΚΚ
- Ανταπόκριση 81% vs 17% placebo, NNT=2
- Ιστολογική ανταπόκριση
- N= 41 ασθ με ΛΚ
- Ανταπόκριση 86% vs 48% placebo , NNT=3

Υποτροπή έως 80% εντός 2 εβδομάδων

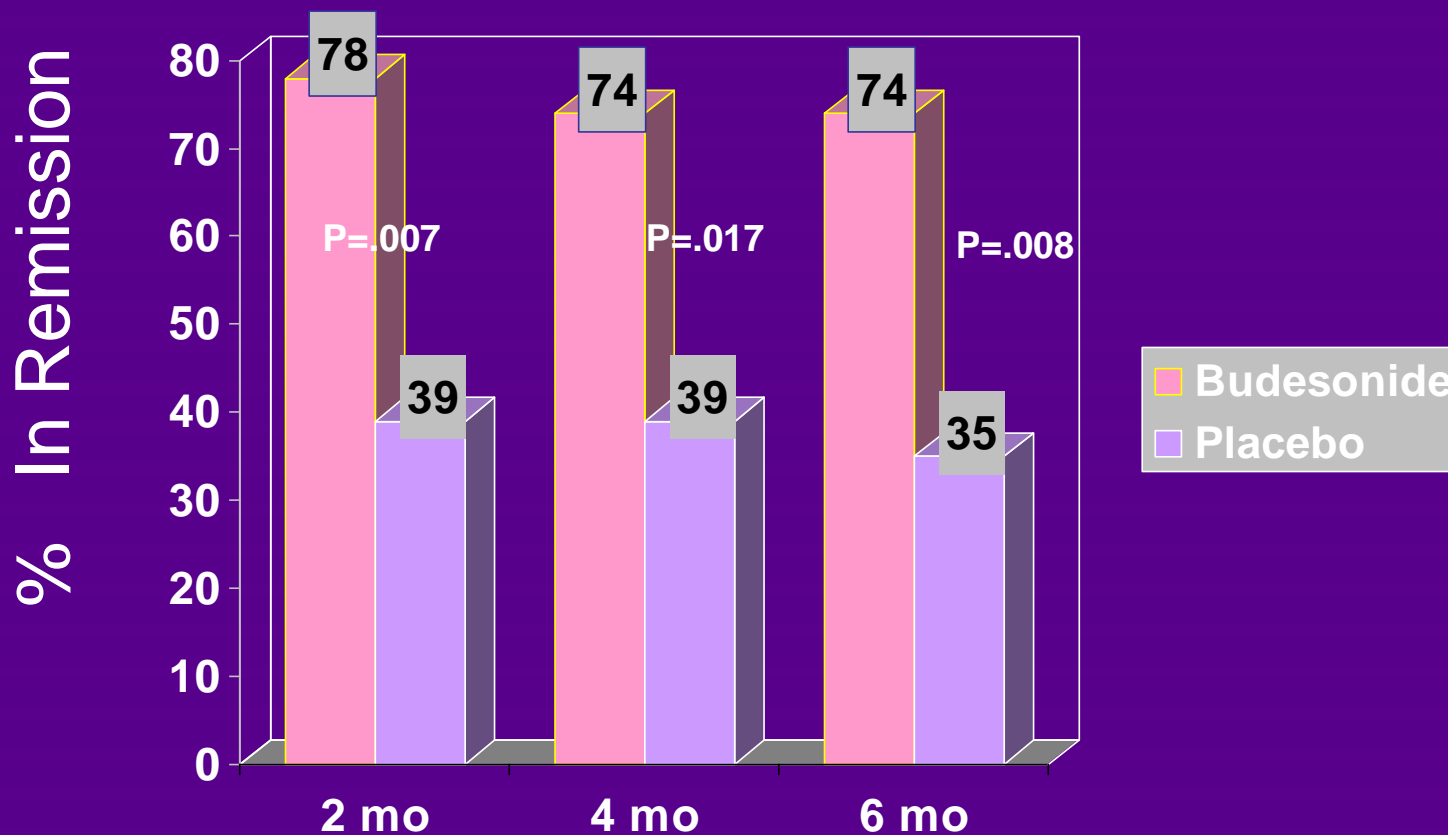
Chande N et al. Am J Gastroenterol 2009;104(1): 235-41

Oral Budesonide for Maintenance Treatment of Collagenous Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial



Miehlke S et al. Gastroenterol 2008; 135 (5): 1510

Oral Budesonide for Maintenance Treatment of Collagenous Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial



Miehlke S et al. *Gastroenterol* 2008; 135 (5): 1510

Μεσαλαζίνη

- Αναδρομικές μελέτες με αποτελεσματικότητα έως 50%
- Τυχαιοποιημένη - ελεγχόμενη μελέτη
 - • 2.4 gm/d +/- χολεστυραμίνη 4gr
 - • Ύφεση: 85% σε ΛΚ (+ ή - χολεστ.)
 - • Ύφεση: 73% σε ΚΚ χωρίς vs. 100% με χολεστυραμίνη

Fernandez-Banares F et al. Am J Gastroenterol 2003; 98 (2): 340

Calabrese C et al. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(6): 809

Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis

- Πολυκεντρική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη
- Η βουδεσονίδα είναι **πιο αποτελεσματική** από το εικονικό φάρμακο ($p=0.006$) αλλά και **από την μεσαλαζίνη** ($p=0.035$)

Πρεδνιζολόνη

- Μικρότερη αποτελεσματικότητα και μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής σε σχέση με την βουδεσονίδη
- ↑ Ανεπιθύμητες ενέργειες

Gentile NM et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 256

Munck L et al. Scand J Gastroenterol 2003; 38 (6): 606

Υποσαλικυλικό Βισμούθιο

- N=12 (7 ΚΚ, 5 ΛΚ)
- 8 tabs/d x 8 εβδο
- • Ανταπόκριση: 11 ασθενείς
- • Ιστολογική βελτίωση: 9
- • Υποτροπή 3

Fine KD et al. Gastroenterol 1998; 114 (1): 29

Χολεστυραμίνη

- Μη ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν αποτελεσματικότητα ειδικά εάν υπάρχει διαταραχή στην επαναρρόφηση χολικών οξέων.

Ung KA et al. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 601-9

Αζαθειοπρίνη / 6-Μεριαπτοπουρίνη

- N=9pts, Ανταπόκριση: 89%
- N= 46pts , Ανταπόκριση: 41%

Pardi DS et al. Gastroenterol 2001; 120 (6): 1483

Munch A et al. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(8) 795

Μεθοτρεξάτη

- N = 19pts,
- 7.5-10 mg peros/ wk
- Ανταπόκριση: καλή 74%, μερική 11%

Riddell J et al. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(10): 1589

Infliximab - Adalimumab

- 4 pts ανταποκρίθηκαν (↓ BM 60-90%) αλλά 3/4 άλλαξαν θεραπεία σε Adalimumab λόγω αλλεργικών αντιδράσεων και απώλειας της αποτελεσματικότητας
- 3pts (1 pt αλλεργική αντίδραση) 2pts ανταποκρίθηκαν

Esteve M et al. J Crohn's Colitis 2011; 5 : 612

Munch A et al. Scand J Gastroenterol 2012;47 (1): 59

Active Microscopic Colitis

Consider drug-induced MC, Consider smoking cessation

