

Mikroszkópos colitis

Barta Zsolt

A mikroszkópos colitisek (kollagéncolitis és lymphocytás colitis) a nem specifikus gyulladásos bélbetegségek közé tartoznak; terminológiájuk folyamatosan változik és jelenleg is vita tárgya, hogy egy betegség különböző stádiumairól, megjelenési formáiról van-e szó, avagy több betegségről.

A korábban kifejezetten ritkának tartott kórkép tárgyalásának aktualitását részben a diagnosztizált esetek száma, részben az a tény adja, hogy az egyébként jól kezelhető betegség kezeletlenül nagymértékben befolyásolja az életminőséget. Utóbbi miatt különösen fontos, hogy időben felismerjük.

Az irodalomban közölt esetek zömében a betegségekre klinikailag inkább az idült, vízszerű, nem véres hasmenés jellemző; ritkábban azonban makacs székrekedés képében is jelentkezhet. A vastagbél endoszkópos képe tipikusan szabályos, a nyálkahártya szövettani vizsgálata azonban a mucosa különböző elváltozásait tárja fel. A jellegzetes hisztológiai jegyek alapján két, jól definiálható altípusát különítik el: a lymphocytás colitist és a kollagéncolitist.

A mikroszkópos colitis mindkét altípusa nagy gyakorisággal társul immunpatogenezisű kórképekkel: autoimmun betegségekkel és allergiás betegségekkel (1).

Epidemiológia

A mikroszkópos colitist mind ez idáig igen ritka kórképnek tartották, de az újabb adatok alapján úgy tűnik, egyre gyakrabban tudjuk igazolni: a krónikus hasmenések hátterében akár 4-13%-ban is állhat mikroszkópos colitis. Európában, illetve Észak-Amerikában írták le a legtöbb esetet, de az összes kontinensről vannak irodalmi adatok.

Általában úgy tartják, hogy a betegség inkább idősebb életkorban jelenik meg és női dominanciájú: a tipikus kollagéncolitises beteg középkorú vagy idősebb nő. Minden életkorban előfordulhat, és mindkét nemet érintheti, de mégis van életkori és nemi különbség az előfordulásban. Megfigyelések szerint a lymphocytás colitis incidenciája 3,1/100 000/év, a prevalenciája 14,4/100 000, míg a kollagéncolitis incidenciája körül-

belül 1-2/100 000/év, a prevalenciája körülbelül 10-15/100 000. Magyarországon nem ismert epidemiológiai adat.

Etiológia

A betegség etiológiája eddig nem tisztázódott: feltehetően multifaktoriális eredetű. Kialakulásához nagy valószínűséggel bizonyos genetikai háttér megléte szükséges: a családi (genetikai), infektív, immunológiai, valamint egyéb környezeti hatások vélhetően együttesen jelentősek.

A genetikai tényezők nem ismertek. Kevés familiáris előfordulásról tudunk, de a lymphocytás colitisek körülbelül 12%-ának a családjában más gyulladásos bélbetegség előfordult. Konkrét HLA-asszociáció nem bizonyított.

Az oki tényezők között felmerült intraluminaris anyaggal (étel), esetleg specifikus patogénnel vagy gyógyszerrel szembeni kóros reakció lehetősége egyaránt. Ezt támasztják alá a székletdiverzióval kapcsolatos kísérleti adatok is, ahol a szövettani eltérések eltűntek vagy csökkentek.

A lehetséges provokáló gyógyszerek között szerepel az akarbóz, az acetilsalicilsav, a lansoprazol, a nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID), a ranitidin, a sertralin, a ticlopidin, a carbamazepin, a lisinopril, a levodopa, a paroxetin és a simvastatin is.

Sokan vizsgálták a kórokozók szerepét – *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* –, de ezt nem sikerült bizonyítani.

Nem ritka társulás az epesav-malabsorptio (27–44% kollagéncolitisben és 9–60% lymphocytás colitisben), a tüneteket rontja. Ez a tény aláhúzza a kezelésben az epesavkötők szerepét.

Az intraepithelialis mononukleáris sejtes beszűrődés, az autoimmun és allergiás kórképekkel való gyakori (30-40%-os) együttes előfordulás, a női dominancia és a szteroidra való javulás/gyógyulás felveti az immunpatogenetikai folyamatok lehetséges szerepét is a gyul-

A krónikus hasmenések hátterében 4-13%-ban állhat mikroszkópos colitis.

Levelezési cím: dr. Barta Zsolt, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: barta@iibel.dote.hu

ladásos folyamat kiváltásában vagy fenntartásában, habár a betegségben specifikus antitest vagy más iniciáló noxa nem ismert. Az autoimmun mechanizmusok között az epithelialis sejtekkel, illetve sejtalkotókkal, mucosalis glikoproteinekkal szembeni kóros immunválasz, az intestinalis flóraalkotó és az epithelsejt közötti keresztreaktivitás vagy molekuláris mimikri merült fel.

Az esetek több mint 40%-ához autoimmun betegségek társulnak.

Az allergia (ételallergia), a „nagy utánczó” mind hasmenést, mind székrekedést okozhat, és bizonyos gastrointestinalis kórképek kifejezetten az ételantigénekkal (allergénekkal) szembeni hiperszenzitivitással hozhatók kapcsolatba. Allergén tényezők szerepére utalhat mikroszkópos colitisben a lamina propriában látható nagyszámú hízósejt jelenléte. Irodalmi adatok igazolják, hogy a különböző hízósejt-mediátorok, mint a hisztamin, triptáz, mieloperoxidáz, szignifikánsan nagyobb mennyiségben mérhetők mikroszkópos colitis betegek székletmintáiban, mint irritábilis bél szindrómában, illetve egészséges kontrollokban. Megfigyelések szerint a mikroszkópos colitis bizonyos esetei klinikai és szövettani javulást mutatnak a diétából történő allergénelimináció hatására, illetve fordítva, ismerten ételallergiás betegnek az eliminációs diéta mellett nem javuló tünetei hátterében a mikroszkópos colitis lehetősége is felmerülhet.

Érdekes megközelítés, hogy a mikroszkópos colitis esetében olyan idült gyulladásos folyamatról van szó, aminek eredménye a megváltozott struktúra (és funkció?), lényegében a bélfal „remodellingje”, bár azok a tényezők, amik elindítják, illetve fenntartják ezt a remodellinget, alig ismertek (2). Nem könnyű eldönteni azt sem, hogy a remodelling normális reakció egy kóros behatásra, vagy maga a remodelling a kóros válasz. Ráadásul, míg a remodellinget általában kórosnak, károsnak tartják, bizonyos esetekben akár protektív is lehet: egy akut gyulladásos folyamat mint nem specifikus válasz a károsító tényezőre tulajdonképpen hasznosnak is tekinthető, amennyiben az eredeti (normális) struktúra és funkció helyreállítását eredményezi. Számos sejttípus és mediátor (citokin) vehet részt a folyamatában, de egyrészt nem tudjuk a pontos szerepüket, másrészt nem tudjuk biztosan, mennyiben korrelálnak a struktúra, illetve funkció megváltozásával. Kollagén-colitisben mindenesetre elképzelhető, hogy a megvastagodott kollagénsáv a fibroblastok kóros terméke valamilyen immunstimulációra.

A bél ökoszisztémája mint extrinszik tényező nyilvánvalóan fontos, hiszen alkotórészeinek vizsgálata, megismerése olyan, az immunreaktivitásért felelős antigének megismerését is eredményezheti, amelyek által antigén-specifikus kezelési módokat találhatunk vagy tolerancia kiváltásával érhetünk el gyógyulást.

Elképzelhető, hogy a lymphocytás colitis esetleg egy, a kollagén-colitist megelőző „állapot”, de érdekes megfigyelés az is, hogy a mikroszkópos colitis követheti vagy megelőzheti a colitis ulcerosát, illetve a Crohn-betegséget.

Sajátosságok

A kollagén- és lymphocytás colitis tünetei hasonlóak, a klinikai jegyek alapján nem különíthető el a szövettanilag különböző két entitás. A klasszikus klinikai tünetek között a krónikus, nem véres, vizes hasmenés, hasi fájdalom, esetleg súlyvesztés szerepel, de irodalmi adatok igazolják, hogy mindkét altípus okozhat krónikus székrekedést is. A természetes lefolyás mindkét esetben hasonló: általában krónikus betegség, a betegek 20%-ánál spontán remisszióval. A betegség az esetek körülbelül 40%-ában hirtelen jelentkezik, míg 60%-ában fokozatosan alakul ki a klinikai kép.

A rutin laboreredmények normális értékeket mutatnak. Az immunszerológiai eltérések gyakoriak, de ezek a társuló immunpatogenezisű kórképekre specifikusak: a mikroszkópos colitisnek nem ismert autoimmun antitest profilja.

Irodalmi és saját adataink szerint társuló autoimmun betegségek az esetek több mint 40%-ában is előfordulhatnak. Szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségeket egyaránt megfigyeltek. Gyakori az autoimmun pajzsmirigybetege (Hashimoto-thyreoiditis), diabetes mellitus (IDDM), coeliakia, psoriasis, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, Raynaud-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség (MCTD); érdekes módon nem jellemző a szisztémás sclerosis. Saját megfigyelés, hogy Sjögren-szindróma csak székrekedéses mikroszkópos colitissel társult. Gyakori még az allergiás betegséggel való együtt járása is (rhinitis allergica, asthma). A mikroszkópos colitis és az autoimmun/allergiás betegségek társulása azt is felveti, hogy e kórképek patogenezisében a bélnek akár szerepe is lehet (1).

Egyes megfigyelések szerint a mikroszkópos colitis (kollagén-colitis) mucosalis citokinprofiljában domináns az interferon-gamma (IFN- γ), interleukin (IL-) 15 és tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α), ami párhuzamos az indukálható nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS) fokozott indukciójával, illetve a tight junction (TJ) proteinek – például E-cadherin és ZO-1 – csökkent expressziójával.

Sem a radiológiai vizsgálatok, sem az endoszkópos vizsgálatok nem igazolnak jellegzetes eltérést (esetleg foltokban látható erythema, oedema, néhány apró erózió). Szövettani mintákat a betegség jellege miatt („foltokban jelentkezik”) a colonból több helyről érdemes venni. Úgy tartják, hogy az elváltozások gradiense a jobb colonfél felől a bal irányába mutat, de legtöbbször a szigmabiopszia is elegendő.

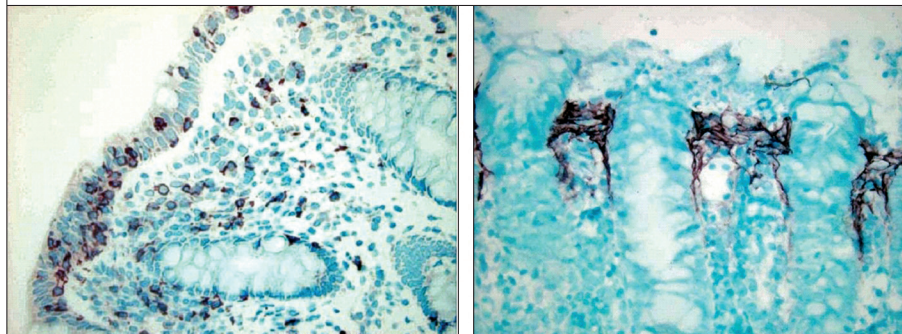
A diagnózis *sine qua nonja* a gasztroenterológus klinikus és a patológus összehangolt munkája. Lymphocytás colitis esetén intraepithelialis több mint 20 lymphocytá számolható 100 epithelialis sejtre számítva (zömében CD8+ T-sejtek), és a lamina propria mononukleáris sejtekkel infiltrált (CD4+ T-sejt-predominanciával). Kollagén-colitisben az intraepithelialis lymphocytaszaporulat nem annyira jellemző (diszkrét lymphoplasmocytás infiltráció van), viszont a jól orientált metszetekben jellegzetes egy megvastagodott

kollagénsáv (10–100 mikrométer vastagságú, döntően III. és VI. típusú kollagénből áll). Amennyiben a kollagénsáv megvastagodása a szokásos festéssel nem mutatható ki, a diagnózis felállítása tenaszkinfestésen alapszik. A diagnózis kimondható, ha a tenaszkinréteg szélesebb 10 μm -nél, a lamina propria felé a széle elmosódott és pericryptalisan is megtalálható (3) (1. ábra).

A mikroszkópos colitis egyéb, még ritkább altípusait is leírták: óriássejtes, paucicelluláris, cryptás, pseudomembranosus, granulomatosus, nem specifikált (NOS) kollagéncolitis/lymphocytás colitis. Ezek csak szövettani képükben különböznek a két fő típustól, a klinikum ugyanaz.

1. ÁBRA

Szövettani jellegzetességek mikroszkópos colitisben. A bal oldali képen pregnánsan emelkedett az intraepithelialis lymphocyták száma lymphocytás colitisben. (CD8 elleni monoklonális antitesttel végzett immunhisztokémiai reakció VIP kromogén és metilzöld magfestés, 200-szoros nagyítás.) A jobb oldali képen a kollagéncolitis szövettani képe látható. A kiszélesedett tenassinsáv subepithelialisán festődik, amely lefelé elmosott szélű, és pericryptalisan is megjelenik (400-szoros nagyítás). (Dr. Tóth László, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet)



Kezelés

A kórkép alapvetően jóindulatú, az esetek nagy részében spontán remisszió alakul ki; potenciálisan veszélyes szerek csak súlyosabb, makacs tünetek esetén indokoltak. A mikroszkópos colitis kezelésében alapvető cél a klinikai aktivitás megszüntetése és az elért remisszió fenntartása, lehetőség szerint a szövettani „gyógyulás”. Kezelése hasonló a „makroszkópos colitis” – Crohn-betegség, colitis ulcerosa – kezeléséhez, illetve mindenképpen kiemelendő, hogy a gyógyszeres kezelésben tekintettel kell lennünk a beteg egyéb kísérő betegségeire is.

A beteget mindenképpen meg kell nyugtatni, hogy a mikroszkópos colitis két altípusa megfelelő kezelés mellett az esetek nagy részében kezelhető, és hosszabb, tünete nélküli vagy tünetmentes időszakokban bízhatunk. Az aktív szak kezelése komoly szakértelmet és szoros orvos-beteg kapcsolatot igényel, a terápiás stratégiát rendszerint a betegség súlyossága határozza meg.

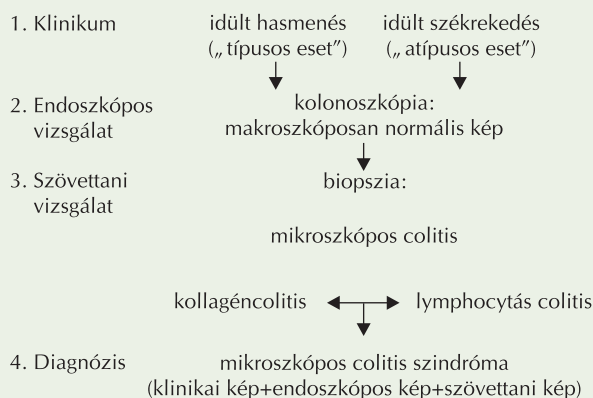
Sébszi kezelésre általában nincs szükség; néhány esetben viszont – a gyógyszeres kezelés eredménytelensége után – csak a szubtotális-totális colectomia segít.

A tüneti terápia mellett a kezelésben többek között bizmut-szubszalicilát, aminoszalicilát, kortikoszteroid, budesonid, probiotikumok szerepét tanulmányozták. Ezeket összehasonlítva úgy tűnik, hogy a budesonid (9 mg/nap, néhány hétig adva) nemcsak szövettani javulást hozhat, hanem az életminőséget is javítja, illetve a székletek számát befolyásolja. Sajnos nem olcsó szer. Effektív lehet a bizmut-szubszalicilát; a prednisolon, a probiotikumok és egyéb kezelések eredményessége a kollagéncolitis kezelésében nem egyértelmű, és további megfigyeléseket tesz szükségessé. Lymphocytás colitis kezelésére szintén a budesonid ajánlható (4).

Szteroidrezisztens betegeknél az immunszuppresszív kezelés mérlegelendő, de le kell szögezni, hogy

2. ÁBRA

A kivizsgálás javasolt menete mikroszkópos colitis gyanúja esetén



nincs kontrollált adat ezzel kapcsolatosan. Az azathioprin és a methotrexat hatékonyságát néhány esetben szintén leírták.

Összegzés

A felismert mikroszkópos colitis gyakorisága a jövőben bizonyára növekedni fog, és a klinikailag jól dokumentált esetek remélhetőleg több, jelenleg megválaszolatlan kérdésre is választ adnak.

Mindenképpen fel kell hívni a figyelmet, hogy a mikroszkópos colitis csak a szövettani lelet alapján diagnosztizálható, míg a társuló klinikum (hasmenés vagy ritkábban székrekedés) alapján inkább mikroszkópos colitis szindrómáról beszélhetünk.

Differenciáldiagnosztikai szempontból is lényeges a kérdés tárgyalása, hiszen számos más betegség okozhat hasonló tüneteket. A hasi fájdalom, hasmenés (ritkáb-

ban a székrekedés) – tehát a mikroszkópos colitisben jellemző tünetegyüttes – például erősen emlékeztet az irritábilis bél szindróma alcsoportjaira. Sok esetben utóbbi diagnózissal kezelik őket, nyilván kevés sikerrel (5).

A kórkép felismerésében alapvető az alapellátásban dolgozó orvosok szerepe, hiszen ők találkoznak először – majd később akár nap mint nap – azzal a be-

teggel, akinél az egyre több panaszt okozó makacs hasmenés (vagy ritkábban székrekedés) kialakul. Ez, mivel a szokásos tüneti kezelés nem hoz eredményt, fokozatosan rombolja a beteg életminőségét. Ha ilyenkor felmerül organikus eltérés gyanúja, a többi között mikroszkópos colitis lehetősége, mindenképpen érdemes továbblépni, a beteget felkészült centrumba utalni (2. ábra).

IRODALOM

1. Barta Z, Mekkel G, Csipo I, et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1351-5.
2. Salas A, Fernandez-Banares F, Casalots J, et al. Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology* 2003;43(1):48-54.
3. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, et al. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1525-34.
4. Wall GC, Schirmer LL, Page MJ. Pharmacotherapy for microscopic colitis. *Pharmacotherapy* 2007;27(3):425-33.
5. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(2):175-81.



11TH WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE DISEASES OF THE ESOPHAGUS (ISDE)

Helyszín: Novotel Budapest, Congress and World Trade Center (1123 Budapest, Alkotás u. 63–67.)
Időpont: 2008. szeptember 10–13.

Elnökök: Horváth Örs Péter, Kiss János, Tulassay Zsolt

Az absztraktok beküldési határideje: 2008. február 15.

Kongresszusi iroda: Convention Budapest Ltd. H-1461 Budapest Pf. 11. Telefon: (01) 299-0184, -85, -86, fax: (1) 299-0187. E-mail: zspapp@convention.hu, kbagdi@convention.hu

További információ: www.isdecongress2008.com, www.convention.hu