



Robert Löfberg, adjungerad professor, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna och IBD-enheten, Sophiahemmet, Stockholm roblof@ki.se

Mikroskopisk kolit drabbar allt fler

Med ökad kunskap börjar »klinisk raritet« visa sitt sanna jag

|| Besvär med uppspändhets känsla, ökad gasbildning, krampliknande buksmärta och trängande och/eller frekventa tarmtömningar är inte helt ovanliga gastrointestinala symtom. Denna typ av besvär leder ofta till läkarkontakt, och en mindre andel patienter har signifikanta patologiska förändringar som glutenintolerans, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (IBD [inflammatory bowel disease]), divertikelsjukdom eller neoplasia (adenom, cancer). I avsaknad av patologiska blod- och avföringsprov, negativa fynd vid gastroskopi (inklusive duodenalsbiopsi) och rektoskopi samt ibland även vid kolonröntgen blir besvären vanligen bedömda som funktionellt betingade (colon irritabile, IBS med diarré [IBS-D, irritated bowel syndrome], funktionell diarré).

Bland den förhållandevis stora gruppen patienter med långvarig, ständigt eller intermittent återkommande diarré utan uppenbara organiska förändringar finns dock en kliniskt viktig minoritet som är drabbad av ett enigmatiskt tillstånd betecknat mikroskopisk kolit. Tillståndet beskrevs första gången 1976 av patologen Clas Lindström. En kvinnlig patient som utretts extensivt på grund av långvarig diarré med vattniga avföringar befanns ha en kraftig förtjockning av det amorfa, subepiteliala kollagenskiktet i biopsier från en i övrigt väsentligen normal kolonslemhinna [1]. Lindström menade att tillståndet borde ses som en egen entitet och myntade beteckningen »kollagen kolit«. Spridda fallrapporter och mindre patientmaterial publicerades i kölvattnet av hans initiala observation och pekade samstämmigt på att tillståndet observerades bland framför allt medelålders och äldre kvinnor med kronisk diarré med vattniga avföringar. Kollagen kolit, eller Mb Lindström, betraktades till en början som en gastroenterologisk raritet. Senare tillkom ytterligare en distinkt lymfocytär form av mikroskopisk kolit med kraftig lymfocytinfiltration i ytepitelet, men med normalt kollagenskikt.

Idag finns över 500 vetenskapliga artiklar om mikroskopiska koliter, men tillstånden är ändå relativt okända utanför gastroenterologiska kretsar. Bland specialister har förekomsten troligen underskattats ordentligt [2]. På grund av bristande kännedom om tillstånden och om möjligheterna till korrekt diagnos bland såväl kliniker och endoskopister som patologer har diagnosen förbisett eller avsevärt fördröjt – i vissa fall i åtskilliga år. Hos många patienter med kroniska diarrébesvär har symtombilden inte sällan misstolkats som funktionellt betingad (IBS), och felaktig eller inadekvat behandling har givits under lång tid med onödigt lidande, ofta även nedsatt livskvalitet och ibland påtagligt socialt handikapp, som följd.

Kunskapsläget har avsevärt förbättrats de senaste åren. Nya epidemiologiska rön indikerar att mikroskopisk kolit är vanligare än vad som tidigare antagits. Diagnostiserade patienter kan idag dessutom erbjudas effektiv och enkel medicinsk terapi på evidensbaserad grund. När väl korrekt diagnos har fastställts är långtidsprognosen generellt mycket god.

Översiktsartikeln av Curt Tysk och medarbetare från Öre-

Sammanfattat

Kollagen och lymfocytär kolit är tillstånd med oklar etiologi. Incidensen är nästan lika hög som för ulcerös kolit. Kronisk diarré med vattniga avföringar ger dessa patienter påtagligt sänkt livskvalitet. Postmenopausala kvinnor har störst risk att drabbas.

Makroskopiskt ses normal slemhinna – multipla biopsier vid koloskopi ger diagnos.

Peroral budesonidbehandling är enkel och effektiv.

Se även artikeln på sidan 2210 i detta nummer.

bro i detta nummer av Läkartidningen är därför en välkommen och utmärkt sammanfattning av vad vi vet om denna tidigare fördolda diarrésjukdom. Här följer några kliniska kommentarer.

Inte längre rariteter – men fortfarande obskyr etiologi

De bästa epidemiologiska data som idag finns tillgängliga för mikroskopiska koliter kommer från just Örebrogruppen som har haft ett långvarigt forskningsintresse inom området. En dramatisk ökning av antalet diagnostiserade fall har skett under de senaste 15 åren. Den årliga incidensen ökade 15 gånger under 1984–1988 till 1996–1998 (0,4/10 000 invånare till 6,1/10 000). Den sammanlagda incidensen för kollagen och lymfocytär kolit var nära 12 under den senare perioden, vilket innebär att incidensnivån för mikroskopiska koliter närmar sig den för ulcerös kolit och är dubbelt så hög som den som noterats för Crohns sjukdom [3].

Den kraftiga ökningen av antalet nya fall kan dock knappast förklaras enbart utifrån olika, delvis samverkande faktorer som högre klinisk medvetenhet om diagnoserna, ökad tillgänglighet till utredning med koloskopi, fler biopsier per un-

Från att ha varit kliniska rariteter tycks mikroskopiska koliter numera utgöra en relativt vanlig typ av kronisk inflammatorisk tarmåkomma ...

dersökning eller förfinad histopatologisk diagnostik. En reell bakomliggande ökning av incidensen är trolig, och detta antagande stöds av populationsbaserade data från andra länder som Island, Spanien och USA.

Från att ha varit kliniska rariteter tycks mikroskopiska koliter numera utgöra en relativt vanlig typ av kronisk inflammatorisk tarmåkomma, oavsett om de nu aktuella incidenssiffrorna beror på tidigare underdiagnostik eller inte. Siffrorna innebär dock att ett betydande antal patienter runt om i Sverige ännu är odiagnostiserade. Eftersom de epidemiologiska undersökningarna från Örebro visat att upp till en fjärdedel av patienterna är yngre än 40 år vid diagnos, kan prevalensen stiga betydligt kommande år.

Orsakerna till mikroskopisk kolit är fortfarande oklara. En association med »autoimmuna« sjukdomar, t ex reumatoid artrit och diabetes, ses hos upp till 40 procent av patienterna. Ibland kan intag av vissa läkemedel, särskilt icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och protonpumpshämmare som lansoprazol, vara kopplat till symtomdebut. Det är oklart i vilken utsträckning sådana kopplingar kan samvariera (t ex ledbesvär, intag av NSAID, protonpumpshämmare eller H₂-blockerare). Akut symtomdebut kan indikera att någon specifik faktor/er (t ex mikroorganismer, kemiska ämnen, födoämnestillsatser, gallsalter) skulle kunna påverka kolonslemhinnan och ligga bakom utvecklingen av de mikroskopiska kolonförändringarna. Slemhinnekläkning efter avlastande ileostomi vid refraktära fall av kollagen kolit pekar i samma riktning. Den skeva könsfördelningen, särskilt vid kollagen kolit där majoriteten av patienterna är kvinnor som passerat menopaus, kan även tala för att hormonella faktorer kan vara av betydelse.

Koloskopi med multipla biopsier krävs för korrekt diagnos

Patienter med mikroskopisk kolit har oftast helt normala eller endast marginellt påverkade blodprov, och de företer inga tecken på malabsorption, trots uttalad diarré. Makromorfologiska metoder som kolonröntgen, datortomografi eller ultraljud kan inte heller användas för diagnostik vid kollagen eller lymfocytär kolit, eftersom tarmen är väsentligen normal eller endast uppvisar diskreta förändringar i kärlnmönstret. Fynd av ulcerationer, blödningar eller påtagliga strukturella förändringar såsom slemhinneödem, polyper eller dehastrering, vilka förekommer vid klassisk IBD som ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, saknas helt vid mikroskopisk kolit.

Patienter med oklar kronisk diarré bör i ljuset av den ökade förekomsten av mikroskopisk kolit alltid utredas med koloskopi och multipla biopsier. Total koloskopi bör eftersträvas, och spridda biopsier bör tas med cirka 10 cm mellanrum eftersom de mikroskopiska fynden kan vara fläckvisa och ibland mest uttalade i proximala kolon. Upp till 40 procent av fallen har inga mikroskopiska fynd i distala kolon/rektum, varför undersökning med bara rektosigmoideoskopi inte är tillräcklig.

En förtjockning av kollagensiktet kan normalt påvisas i rutinfärgning med hematoxylin-eosin. Specifik kollagenfärgning kan behöva utföras i gränsfall, och immunhistokemisk färgning med CD3-specifika antikroppar kan underlätta lymfocytbedömningen i ytepitelet. Hanteringen av biopsier blir erfarenhetsmässigt optimerad om det redan på originalremissen för koloskopi anges att misstanke om mikroskopisk kolit föreligger!

Peroral budesonidbehandling är effektiv men inte kurativ

Patienter med kronisk diarré kan med rätta känna sig missförstådda, osäkra och underlägsna. Även om frekventa, vatten tunna avföringar dominerar symtombilden, kan patienterna även ha buksmärta, nattliga tarmtömningar och ibland även anal inkontinens. Vid mikroskopisk kolit kan flera olika fak-

torer ligga bakom en påtagligt sänkt livskvalitet. Att få en definitiv diagnos efter många års lidande och kanske även utdragen utredning kan många gånger upplevas som en stor lättnad och ge legitimitet åt symtomen.

Patienter med mikroskopisk kolit är mycket tacksamma att behandla. Elimination av potentiellt utlösande exogena faktorer, som utsättning av NSAID-preparat, kan ibland leda till spontan remission, särskilt i fall av lymfocytär kolit. Behandling med gallsaltsbindare och/eller stoppande medel kan ha diarrédämpande effekt men leder sällan till komplett symtomfrihet.

Peroralt givet budesonid, en kortikosteroid med huvudsakligen topikal verkan, är den effektivaste medicinska behandlingen vid mikroskopiska koliter. Övertygande data föreligger från oberoende, randomiserade, placebokontrollerade studier vid kollagen kolit [4]. Majoriteten går i klinisk remission och förbättras även histologiskt.

Patienter med aktiv kollagen kolit har intressant nog påtagligt sämre värden på livskvalitetsindex än t ex patienter med svår gastroesofageal refluxsjukdom eller fecesinkontinens [5]. Efter budesonidterapi ses även signifikant förbättring av livskvaliteten. Erfarenhetsmässigt är budesonid även effektiv för behandling av lymfocytär kolit, men kontrollerade data saknas. Långtidseffekten av budesonid vid mikroskopisk kolit är inte systematiskt studerad, men många patienter kan bibehållas i symtomatisk remission även med så pass låga doser som 3 mg varannan till var tredje dag. Risken för steroidrelaterade biverkningar bedöms då vara låg.

I klinisk praxis är det mycket få behandlingskrävande patienter som inte får ett tillfredställande behandlingssvar på budesonid, varför behovet av aggressivare terapi av immun-suppressiv typ eller av kirurgi med ileostomi och andra rekonstruerande ingrepp tycks begränsat.

Mikroskopisk kolit – ny form av IBD?

Det finns vissa likheter mellan mikroskopiska koliter och kronisk IBD som ulcerös kolit och Crohns sjukdom, men det finns också tydliga skillnader. Till de senare hör bl a den anatomiska begränsningen av den inflammatoriska reaktionen i kolonslemhinnan, det annorlunda kliniska förloppet med spontan remission och avsaknad av svår, penetrerande eller systemisk inflammation, en annorlunda köns- och åldersfördelning och även kopplingen till flera olika läkemedel som utlösande faktorer. Trots en fokal och ofta långvarig inflammatorisk reaktion i mukosan verkar det inte heller föreligga någon ökad risk för neoplasiomvandling i kolon eller rektum vid mikroskopisk kolit, och långtidsprognosen är god.

Vi bör därför vara försiktiga med att klassificera mikroskopiska koliter som en ny undergrupp inom kärnfamiljen kronisk IBD – släktskapet ligger snarare på kusin- eller syslingnivå.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit som klinisk prövare/koordinator i läkemedelsstudier med budesonid (Astra Draco) och utfört medicinska konsulttjänster åt AstraZeneca och Meda.

Referenser

- Lindström CG. «Collagenous colitis» with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-9.
- Nielsen OH, Vainer B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Microscopic colitis – a missed diagnosis? *Lancet* 2004;364:2055-7.
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004;53:346-50.
- Chande N, MacDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003575.
- Madisch A, Heymer P, Voss C, Wigenhaus B, Bastlein E, Bayerdorffer E, et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:312-6.