

Curt Tysk, docent, överläkare, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken; institutionen för klinisk medicin, Örebro universitet curt.tysk@orebroll.se

Johan Bohr, med dr, överläkare, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken

Martin Olesen, med dr, ST-läkare, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken; kliniken för patologi och cytologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Sune Eriksson, överläkare, avdelningen för patologi

Gunnar Järnerot, professor emeritus, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken; samtliga Universitetssjukhuset, Örebro

Mikroskopisk kolit – vanligare diarrésjukdom än du tror

Biopsier enda väg till diagnos, medicinsk behandling ger god effekt

II Kronisk diarré ger nedsatt livskvalitet för den drabbade individen. Hos äldre personer med nedsatt sfinkterfunktion kan anal inkontinens ytterligare förvärra tillståndet och leda till social isolering. Nyupptäckta orsaker till kronisk diarré har uppmärksammats under senare år. I denna översikt diskuteras epidemiologi, diagnostik och behandling av mikroskopisk kolit, som är en vanlig och behandlingsbar orsak till kronisk diarré speciellt bland medelålders och äldre kvinnor.

Definition

Mikroskopisk kolit är ett samlingsnamn för diarrésjukdomar, som karakteriseras kliniskt av kronisk diarré med oblodiga, vattniga avföringar och en makroskopiskt normal eller nästan normal kolonslemhinna, där mikroskopisk undersökning av biopsier kan påvisa karakteristiska förändringar, därav namnet mikroskopisk kolit.

Kollagen kolit och lymfocytär kolit är de två vanligaste tillstånden i denna grupp. Kollagen kolit beskrevs 1976 av Malmöpatologen Clas Lindström [1] och lymfocytär kolit 1989 av Lazenby och medarbetare [2].

Klinisk bild

De kliniska symtomen är lika vid kollagen och lymfocytär kolit, och sjukdomarna kan inte skiljas åt på kliniska grunder [3-5]. Det dominerande symtomet är kronisk diarré med vattniga, oblodiga avföringar (Tabell I). Ofta förekommer diffusa buksmärtor med gasbesvär och känsla av uppblåst buk. Viktnedgång kan förekomma tidigt i förloppet. En del patienter insjuknar akut som vid infektiös diarré. Trots frekventa avföringar, ibland upp till 10-15 gånger dagligen, är patienternas allmäntillstånd oftast gott. Sjukdomen kan i svårare fall medföra ett socialt handikappande tillstånd med nattlig diarré och anal inkontinens.

Symtomen kan feltolkas som irriterade tarmens syndrom (irritable bowel syndrome, IBS), men skiljer sig från detta genom de dominerande diarrésymtomen.

Flera autoimmuna sjukdomar förekommer vid såväl kollagen som lymfocytär kolit, och omkring 40 procent av patienterna kan ha en eller flera associerade autoimmuna sjukdo-

Sammanfattat



Kollagen och lymfocytär kolit kännetecknas av kronisk diarré med vattniga, oblodiga avföringar, buksmärtor och viktnedgång samt makroskopiskt normal tarmslemhinna, där karakteristiska mikroskopiska avvikelser kan påvisas.

Incidensen för kollagen respektive lymfocytär kolit är i Sverige lika hög som tidigare rapporterats för Crohns sjukdom. Mikroskopisk kolit kan påvisas hos 10 procent av patienter med kronisk oblodig diarré, hos 20 procent av dem över 70 år. De flesta patienterna är kvinnor i 60-70-årsåldern, ofta med andra autoimmuna sjukdomar.

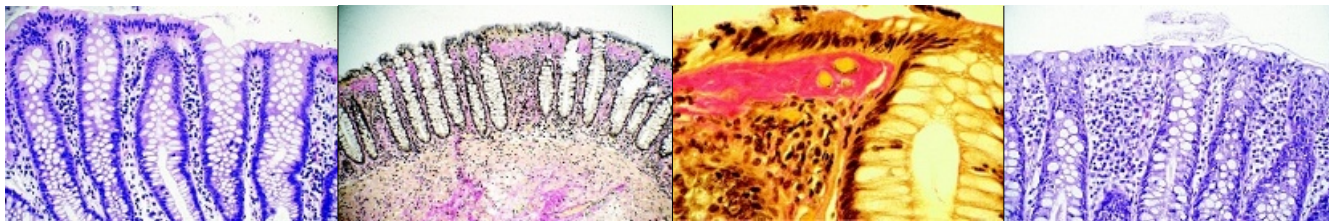
Laboratorieprov och röntgen ger ingen diagnostisk hjälp. Koloskopi med multipla biopsier är den enda diagnostiska metoden. Diagnosen kan förbises om biopsier tas endast från rektum.

Patienter med celiaki vars diarré inte förbättras med kostbehandling bör utredas avseende mikroskopisk kolit. Den medicinska behandlingen har oftast god klinisk effekt. Långtidsprognosen är god.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

mar [3, 4]. Tyreoideasjukdomar, reumatoid artrit, celiaki och diabetes mellitus förekommer oftast. Reumatoid artrit har i en serie rapporterats hos 11 procent av patienter med kollagen kolit och föregår oftast tarmsjukdomen [6].

I några få fall har mikroskopisk kolit förekommit hos per-



Figur 3. Histologisk bild av normal kolonslemhinna (bilden till vänster), kollagen kolit med förtjockat kollagenskikt under ytepitelet, epitelpåverkan och inflammation i lamina propria (de båda mittenbilderna) och lymfocytär kolit med epitelpåverkan och ökat antal lymfocyter i ytepitelet (bilden till höger).

son med känd ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, men detta är ovanligt [7].

Epidemiologi

Sjukdomarna har tidigare ansetts ovanliga men har säkert varit underdiagnostiserade och förbisedda. Nya epidemiologiska studier visar en årlig incidens för respektive sjukdom på 4–6/10⁵ personer (Tabell II) [8–11].

I Sverige är incidensen för var sjukdom därmed lika hög som den tidigare rapporterade för Crohns sjukdom, och den sammanlagda incidensen av kollagen och lymfocytär kolit närmar sig den för ulcerös kolit [12–15].

Den ökning som setts i Örebro mellan 1984 och 1998 är sannolikt inte reell utan en artefakt på grund av förbättrad diagnostik och ökat intresse för sjukdomarna. Mikroskopisk kolit diagnostiserades hos 10 procent av patienter, som genomgått koloskopi på grund av diarré med oblodiga avföringar (hos 20 procent av dem över 70 år) [11].

Merparten av patienterna är medelålders och äldre kvinnor med en medelålder omkring 60–70 år vid diagnos (Figur 1 och 2). Kollagen kolit är vanligare hos kvinnor (kvinna:man 4,4:1) än lymfocytär kolit (kvinna:man 2,4:1).

Kollagen kolit förekommer även hos yngre personer, och i ett svenskt material var 25 procent av patienterna yngre än 45 år vid diagnos [3]. Några enstaka barn finns rapporterade [16, 17].

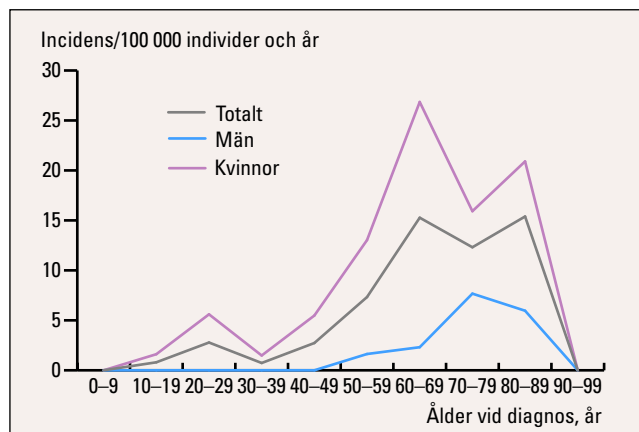
Den världsvida förekomsten av mikroskopisk kolit är okänd. De flesta studier har rapporterats från Europa och

Nordamerika, men under de senaste åren har enstaka rapporter även kommit från övriga delar av världen [18–20].

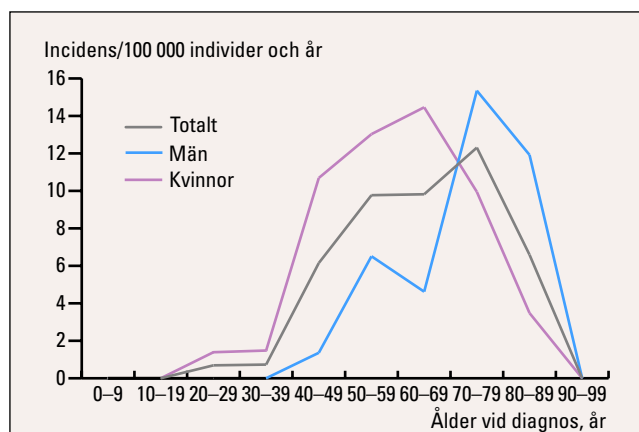
Diagnostik

Laboratorieprov ger ingen hjälp i diagnostiken, och endast ospecifika avvikelser ses som lindrig anemi, lätt förhöjd sänkereaktion eller CRP-värde (C-reaktivt protein). Vid koloskopi eller röntgen är kolonslemhinnan vanligtvis normal eller uppvisar endast mindre okarakteristiska avvikelser. Diagnostik kan endast fastställas genom mikroskopisk undersökning av slemhinnebiopsier, som måste tas vid diarréutredningar även om kolonslemhinnan är makroskopiskt normal vid koloskopiundersökningen.

De histopatologiska förändringarna vid kollagen och lym-



Figur 1. Köns- och åldersspecifik incidens för kollagen kolit. (Från Gut 2004;53:346-50 [11] med tillstånd från BMJ Publ Group).



Figur 2. Köns- och åldersspecifik incidens för lymfocytär kolit. (Från Gut 2004;53:346-50 [11] med tillstånd från BMJ Publ Group).

Tabell I. Kliniska symtom (procent) hos patienter med kollagen kolit respektive lymfocytär kolit.

Symtom	Kollagen kolit [3], n=163	Lymfocytär kolit [4], n=199
Diarré	100	96
Buksmärter	41	47
Viktneidgång (antal kg, median)	42 (6 kg)	41 (5 kg)
Plötslig sjukdomsdebut	42	25
Nattlig diarré	27	39
Trötthet	14	21

Tabell II. Årlig incidens/10⁵ innevånare i populationsbaserade epidemiologiska studier av kollagen och lymfocytär kolit.

Region, period, referens	Kollagen kolit	Lymfocytär kolit
Örebro, 1984–1988 [8]	0,8	
Örebro, 1989–1993 [8]	2,7	
Örebro, 1993–1995 [11]	3,7	3,1
Örebro, 1996–1998 [11]	6,1	5,7
Spanien, 1993–1997 [9]	2,3	3,7
Island, 1995–1999 [10]	5,2	4,0

II Fakta

Läkemedelsutlöst mikroskopisk kolit

Läkemedel som rapporterats kunna utlösa mikroskopisk kolit:

Lymfocytär kolit

Lansoprazol [38, 39]
Sertralin [4]
Paroxetin [4]
Karbamazepin [17, 46]
Tiklopidin [47-51]
Cyklo 3 Fort [52-54]
Ranitidin [55]
Vinburnin [56]
Tardyferon [57]
Flutamid [58]
Akarbos [59]
Piroxikam [60]
Levodopa-benserazid [61]
Oxetoron [62]

Kollagen kolit

Lansoprazol [40, 41]
Icke-steroida antiinflammatoriska medel [42-44]
Cimetidin [45]

focytär kolit är snarlika [21, 22]. Gemensamt är kronisk inflammation i lamina propria och ytepitelskada. Vid kollagen kolit ses under ytepitelet ett karakteristiskt förtjockat kollagenskikt på minst 10 µm (Figur 3). Denna kollagenökning saknas vid lymfocytär kolit, där en ökning av antalet lymfocyter i ytepitelet ($\geq 20/100$ ytepitelceller) är det typiska fyndet (Figur 3).

För att undvika överdiagnostik är det viktigt att påpeka dels att biopsierna måste vara korrekt snittade eftersom snedskivning kan leda till överskattning av kollagenskiktets tjocklek, dels att diagnosen kollagen kolit baseras inte bara på kollagenförtjockningen utan en kronisk inflammation måste även finnas [23]. Vid kollagen kolit kan kollagenskiktet uppgå till 50–100 µm mot normalt endast 1–3 µm, vilket motsvarar basalmembranet. Förändringarna vid kollagen kolit är mera uttalade proximalt i kolon, och både rektum och sigmoideum kan vara normala [24]. Att basera diagnostiken på rektoskopi med biopsi från rektalslemhinnan är således otillräckligt, och man riskerar då att förbise diagnosen hos upp till två tredjedelar av fallen. Histologiska manifestationer i tunntarm eller ventrikel och duodenum är ovanligt.

Etiologi

Orsaken till kollagen och lymfocytär kolit är okänd. Den rådande hypotesen idag är att de är specifika immunologiska reaktioner i tarmslemhinnan hos predisponerade individer utlösta av något agens i fekalströmmen.

Genetik. Inverkan av genetiska faktorer för sjukdomsuppkomsten är ofullständigt känd. Anhopning av mikroskopisk kolit har rapporterats i ett mindre antal familjer, där sjukdomen oftast setts hos systrar inom familjen [25, 26]. Andra fann att 12 procent av patienter med lymfocytär kolit hade släkting med annan tarmsjukdom som celiaki eller inflammatorisk tarmsjukdom [4]. Om dessa samband beror på genetiska faktorer, gemensamma miljöfaktorer eller slumpen låter sig inte avgöras.

Fekalströmmens betydelse. Epiteleskadan och det ökade antalet lymfocyter i ytepitelet har givit upphov till teorin att sjukdomarna orsakas av något agens i fekalströmmen. Erfarenheter av kirurgisk avledning av fekalströmmen genom ileostomi vid kollagen kolit ger ytterligare stöd för denna hypotes [27]. Med

ileostomi upphörde patienternas diarré, och kollagenskiktet och andra histopatologiska förändringar normaliserades i den urkopplade kolon. Efter nedläggning av ileostomin recidiverade sjukdomen både kliniskt och histopatologiskt. Dessa observationer pekar på att något lumbalt agens i fekalströmmen har patofysiologisk betydelse. I vissa fall har behandling med antibiotika haft kliniskt gynnsam effekt, vilket indikerar att detta agens kan tänkas vara av mikrobiellt ursprung.

Infektionsutlöst mikroskopisk kolit. Hos en del patienter debuterar sjukdomen akut liknande en infektiös diarré, men infektiösa agens har sällan kunnat påvisas i dessa fall. Infektioner med *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* och *Aeromonas hydrophilia* har i enstaka fall rapporterats utlösa mikroskopisk kolit [16, 28-32]. Ett i detta sammanhang intressant tillstånd är s k Brainerd diarrhea, dvs utbrott av sannolik infektiös diarrésjukdom med ett långdraget förlopp som sträcker sig över flera månader och en histopatologisk bild som påminner om lymfocytär kolit [33]. Något mikrobiologiskt agens har dock inte identifierats i dessa fall.

Celiaki och mikroskopisk kolit. Celiaki är överrepresenterad vid mikroskopisk kolit. Hos enstaka patienter kan den mikroskopiska koliten förbättras med glutenfri kost, men de flesta behöver kompletterande farmakologisk terapi [3, 4]. Patienter med känd celiaki där diarrén inte förbättras med kostbehandling bör utredas avseende mikroskopisk kolit.

Gallsaltsmalabsorption. Gallsaltsmalabsorption kan förekomma samtidigt med mikroskopisk kolit, vilket leder till svårare symtom och mer frekventa avföringar [34]. Mellan 27 och 44 procent av patienter med kollagen kolit och 9–60 procent av patienter med lymfocytär kolit kan ha samtidig gallsaltsmalabsorption [35, 36]. Detta är bakgrunden till rekommendationer om gallsaltsbindande behandling vid mikroskopisk kolit, vilken är speciellt effektiv vid samtidig gallsaltsmalabsorption. Även patienter utan påvisad gallsaltsmalabsorption kan förbättras med denna behandling [37].

Läkemedelsutlöst mikroskopisk kolit. Olika läkemedel har rapporterats kunna utlösa mikroskopisk kolit (Fakta). Sambanden blir oftast svårvärderade, eftersom rapporterna bygger på okontrollerade data och små patientmaterial. För svenska förhållanden har sannolikt lansoprazol, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) störst betydelse. Konklusionen av dessa observationer är att noggrann läkemedelsanamnes är viktig vid nydiagnostiserad mikroskopisk kolit så att relevanta läkemedel kan identifieras och om möjligt sättas ut.

Autoimmunitet. Sambandet mellan mikroskopisk kolit och andra autoimmuna sjukdomar ligger till grund för hypotesen om en autoimmun orsak. Analys av autoimmuna markörer och immunglobuliner har påvisat förhöjda IgM-nivåer i serum hos patienter med kollagen kolit (2,53 g/l) jämfört med friska kontroller (1,44 g/l) [63]. Betydelsen av detta är oklar, men kan stödja en autoimmun hypotes i analogi med den förhöjda IgM-nivån vid primär biliär cirros. Hos 24 procent av patienterna fann man även positiv ANA-titer (kärnantikroppar) och hos 11 procent positiv p-ANCA-titer (antineutrofila cytoplasmaantikroppar). Någon specifik autoantikropp har däremot inte påvisats.

Patofysiologi

Diarrén vid kollagen kolit uppfattades länge bero på det förtjockade kollagenskiktet ledande till en barriär för resorptio-

nen av vatten och salter. Patofysiologin är dock betydligt mera komplex och multifaktoriell. I en intressant studie visades att både epitelskadan, det förtjockade kollagenskiktet och påverkan på »tight-junctions« i tarmepitelet bidrog till en defekt resorption och diarré [64]. Andra har pekat på betydelsen av osmotisk diarré och visat att antalet avföringar minskar under fasta, vilket även många patienter har observerat [65].

Produktionen av kväveoxid (NO) vid aktiv mikroskopisk kolit är starkt ökad på grund av uppreglering av inducerbart kväveoxidsyntas (iNOS) i tarmepitelet. Diarréns svårighetsgrad korrelerar till halten av NO i tarmlumen [66]. Infusion i kolon med N^G-monometyl-L-arginin, en hämmare av kväveoxidsyntas (NOS), reducerade sekretionen i kolon med 70 procent, medan infusion av L-arginin, en prekursor i NO-syntesen omvänt ökade sekretionen med 50 procent [67].

En eller två sjukdomar?

Likheten, såväl kliniskt som histopatologiskt, mellan de två sjukdomarna har lett till spekulationer om att kollagen kolit och lymfocytär kolit är besläktade. Några har menat att lymfocytär kolit skulle vara ett förstadium i utvecklingen av kollagen kolit. Övergång mellan de två formerna finns rapporterade. Idag anser de flesta att detta är två separata men närbesläktade tillstånd.

Behandling

Okontrollerade behandlingsstudier. Behandlingen vid mikroskopisk kolit har länge varit baserad på okontrollerade data från små och retrospektiva patientmaterial. Tabell III visar en sammanställning av svenska terapierfarenheter från två större retrospektiva studier av kollagen respektive lymfocytär kolit.

Kontrollerade behandlingsstudier. Under de senaste åren har fem kontrollerade behandlingsstudier vid kollagen kolit publicerats. Budesonid har studerats i tre studier [68–70], vismutsalsalicylat i en studie [71] och i den femte studerades prednisolon [72]. Kontrollerade terapistudier vid lymfocytär kolit finns ännu inte publicerade.

Budesonid är den bäst dokumenterade behandlingen av

Tabell III. Andel patienter (procent) som förbättrats efter behandling enligt retrospektiva, okontrollerade serier av mikroskopisk kolit.

Behandling	Kollagen kolit [3], n=163	Lymfocytär kolit [4], n=199
Loperamid	71	70
Sulfasalazin	34	21
Mesalazin	50	50
Kolestyramin	59	57
Prednisolon	82	94

Tabell IV. Data från randomiserade, placebokontrollerade studier av budesonid vid kollagen kolit.

Författare, år	Antal patienter	Budesonidpreparat, dos, behandlingstid	Kliniskt svar budesonid jämfört med placebo	Histologiskt svar budesonid jämfört med placebo	Biverkningar
Baert och medarbetare, 2002 [68]	28	Budenofalk 9 mg/dag, 8 veckor	Klinisk förbättring: 8/14 vs 3/14 (P=0,05)	Minskning av inflammation i lamina propria hos 9/13 vs 4/12 (P<0,001) Ingen skillnad i kollagenskikt	Lindriga. Ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna
Miehlke och medarbetare, 2002 [69]	45 ¹	Entocort 9 mg/dag, 6 veckor	Remission: 20/23 vs 3/22 (P<0,001)	Förbättring hos 14/23 vs 1/22 (P<0,001) Ingen skillnad i kollagenskikt	Lindriga 38 % vs 12 % P=0,052
Bonderup och medarbetare, 2003 [70]	20	Entocort 9 mg/dag, 8 veckor	10/10 vs 2/10 (P<0,001)	Minskning av inflammation (P<0,01) och av kollagenskikt i colon sigmoideum (P<0,02)	Inga

¹ Per protokollanalys: 51 patienter var randomiserade, men 6 avbröt tidigt på grund av bristande effekt eller biverkningar.

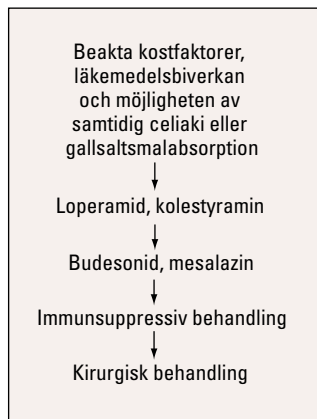
kollagen kolit. Tre placebokontrollerade studier med sammanlagt 93 patienter har visat en övertygande effekt jämfört med placebo vid korttidsbehandling under 6–8 veckor (Tabell IV). En Cochrane-metaanalys fann oddskvot på 12,32 (95 procents konfidensintervall 5,53–27,46) för kliniskt svar med budesonid jämfört med placebo, och »number needed to treat« var endast två [73]. De flesta patienter förbättrades efter 2–4 veckors behandling. Inflammationen, bedömd histologiskt, förbättrades hos patienterna i samtliga studier, medan kollagenskiktet blev mindre i endast en studie. Långtidsstudier av budesonid saknas dock, och den kliniska erfarenheten är att symtomen ofta recidiverar när behandlingen avslutas [70]. Den kliniska strategin blir därför att man får titrera fram den lägsta dos som kontrollerar patientens symtom, och en dagsdos på 3–6 mg kan ofta räcka vid långtidsbehandling. Biverkningar av budesonid är färre jämfört med konventionella kortikosteroider, men måste beaktas vid långtidsbehandling. Effekten av budesonid kan vara bättre än effekten av konventionell kortikosteroidbehandling hos vissa patienter [74]. Utöver antiinflammatoriska effekter har kortikosteroider även positiv effekt på gallsaltsresorptionen, som ökar under steroidbehandling, vilket kan bidra till den terapeutiska effekten [75].

Vismutsalsalicylat finns inte registrerat i Sverige på grund av toxicitetsskäl, men har rönt intresse i USA efter en första okontrollerad behandling vid kollagen kolit [76]. I en mindre efterföljande placebokontrollerad studie (publicerad endast i abstract-form) behandlades 14 patienter med mikroskopisk kolit under 8 veckor, och behandlingssvaret var signifikant bättre med vismut än med placebo [71].

Prednisolon, 50 mg, jämfördes med placebo i en mindre studie med endast 12 patienter under 2 veckors behandling [72]. På grund av det begränsade patientantalet kan inga säkra slutsatser dras.

Behandlingsstrategi. Följande förslag till behandlingsstrategi kan gälla för båda sjukdomarna, även om behandlingen vid kollagen kolit är bättre dokumenterad. Allmänna kostrekommendationer ges, läkemedel som kan misstänkas bidra till symtomen sätts ut och möjligheten av samtidig celiaki bör övervägas. I första hand ges diarréstoppare medel som loperamid eller kolestyramin, det senare speciellt när samtidig gallsaltmalabsorption påvisats. Vid otillräcklig effekt är budesonid eller mesalazin nästa alternativ, och speciellt vid svårare kliniska symtom rekommenderas budesonid (Figur 4).

Immunsuppressiv behandling är dåligt dokumenterad, men kan övervägas hos en mindre andel patienter med behandlingsresistent sjukdom. I en öppen studie med azatioprin sågs partiell eller komplett remission hos 8 av 9 patienter [77]. Metotrexat i låg dos (mediandos 7,5 mg/vecka) var effektivt hos 10 av 11 patienter med steroidrefraktär kollagen



Figur 4. Algoritm vid behandling av mikroskopisk kolit.

skopi, rapporterats vid kollagen kolit [82, 83]. Orsaken till denna komplikation är okänd, men samband med de nyligen beskrivna »mucosal tears« har misstänkts [84]. Någon överdödlighet har inte observerats vid kollagen kolit, och risken för koloncancer är inte ökad [85, 86]. Förhållandet är säkert detsamma vid lymfocytär kolit, men studier saknas i detta avseende.

Kollagen kolit verkar oftast ha ett kroniskt intermittert förlopp, och symptomen går i skov. Hos en mindre andel ses ett kroniskt kontinuerligt förlopp [3]. I en studie fick dock 63 procent av patienterna en långvarig remission vid uppföljning efter 3,5 år [87]. Andra visade att alla patienter var förbättrade 47 månader efter diagnos, och endast 29 procent behövde använda läkemedel [88].

Lymfocytär kolit verkar ha ett lindrigare förlopp, och patienterna har i upp till 60 procent av fallen endast en enstaka attack [4]. Andra visade att symptomen upphörde och histologin blev normal hos över 80 procent av patienterna inom 38 månader [89].

Trots dessa positiva siffror finns en liten andel patienter, speciellt med kollagen kolit, som har terapiresistent och svårbehandlad sjukdom, där kirurgisk behandling kan bli aktuell i enstaka fall [27, 79-81].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39:846-51.
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004;53:536-41.
- Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:794-802.
- 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.
- Camarero C, Leon F, Colino E, Redondo C, Alonso M, Gonzalez C, et al. Collagenous colitis in children: clinicopathologic, microbiologic, and immunologic features. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:508-13.
- Warren BF, Edwards CM, Travis SP. »Microscopic colitis«: classification and terminology. *Histopathology* 2002;40:374-6.
- Bryant DA, Mintz ED, Pühr ND, Griffin PM, Petras RE. Colonic epithelial lymphocytosis associated with an epidemic of chronic diarrhea. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1102-9.
- Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
- Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2908-13.
- Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002;123:433-43.

kolit [78]. Våra erfarenheter är att endast en mycket liten andel av patienterna blir aktuella för immunosuppression, eftersom de flesta förbättras på annan behandling. I sällsynta fall kan kirurgisk behandling bli aktuell på grund av handikappande, terapiresistent sjukdom [27, 79-81].

Prognos

Prognosen för båda sjukdomarna är god, och svåra komplikationer är ovanliga. I sällsynta fall har kolonperforation, antingen spontan eller efter koloskopi, rapporterats vid kollagen kolit [82, 83].

- Olesen M, Middelveld R, Bohr J, Tysk C, Lundberg JO, Eriksson S, et al. Luminal nitric oxide and epithelial expression of inducible and endothelial nitric oxide synthase in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:66-72.
- Perner A, Andresen L, Normark M, Fischer-Hansen B, Sorensen S, Eugen-Olsen J, et al. Expression of nitric oxide synthases and effects of L-arginine and L-NMMA on nitric oxide production and fluid transport in collagenous colitis. *Gut* 2001; 49:387-94.
- Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002;122:20-5.
- Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002;123:978-84.
- Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003;52:248-51.
- Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003575.
- Jung D, Fantin AC, Scheurer U, Fried M, Kullak-Ublick GA. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut* 2004;53:78-84.
- Bohr J, Larsson LG, Eriksson S, Järnerot G, Tysk C. Colonic perforation in collagenous colitis – an unusual complication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 121-4.
- Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersoe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:493-5.
- Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997;92:57-60.



Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartidning.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Microscopic colitis, encompassing collagenous and lymphocytic colitis, is a fairly common cause of chronic watery diarrhoea, especially in elderly women. In recent epidemiological studies the annual incidence of each disorder was 4-6/100,000 inhabitants. The aetiology is unknown. The main clinical symptoms are watery diarrhoea, weight loss and abdominal pain. Laboratory analyses are non-diagnostic, and the diagnoses rely on histopathological examination of colonic mucosal biopsies. There is an association to autoimmune diseases such as thyroid disorders, diabetes mellitus, celiac disease and arthritis. Budesonide is the best-documented treatment of collagenous colitis. It is superior to placebo in short-term therapy, but the long-term efficacy is not well studied. The evidence for other therapeutic alternatives such as loperamide, cholestyramine, bismuth subsalicylate, or 5-aminosalicylates is weak. In unresponsive severe disease azathioprine or methotrexate may be tried. There are at present no controlled data on the treatment of lymphocytic colitis. The long-term prognosis of microscopic colitis is good, serious complications are rare and there is no increased mortality.

Curt Tysk, Johan Bohr, Martin Olesen, Sune Eriksson, Gunnar Järnerot
 Correspondence: Curt Tysk, Sektionen för gastroenterologi, Medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, S-701 85 Örebro, Sweden (curt.tysk@orebroll.se)