

Mikroskopski kolitis

Microscopic colitis

Bojan Tepoš*, Katja Tepoš

Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 101–107

Gljučne besede: mikroskopski kolitis, kolagenozni kolitis, limfocitni kolitis, diagnoza, zdravljenje

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diagnosis, treatment

IZVLEČEK

Mikroskopski kolitis (MK) je kronična vnetna bolezen črevesja, za katero je značilna kronična vodena driska brez prisotnosti krvi. Poznamo dve obliki: kolagenozni (KK) in limfocitni kolitis (LK). Značilna je triada klinično-patoloških značilnosti: kronična vodena driska (≥ 3 dnevno), normalen endoskopski izvid in tipične histopatološke značilnosti.

Incidenca za KK in LK je med 5–10 primerov na 100 000 prebivalcev letno in v zadnjih desetletjih narašča. Bolezen se lahko pojavi že v mladosti, vrh pa doseže med 60. in 70. letom. Patogeneza MK ni povsem znana, verjetno vključuje imunski odziv na dejavnike iz črevesnega lumna pri posameznikih z genetsko predispozicijo. Driska pri bolnikih z MK je sekretorna in nastane zaradi zmanjšane absorpcije natrijevih in kloridnih ionov, povečane sekrecije kloridnih ionov in zmanjšane funkcije tesnih stikov med epitelijskimi celicami.

Diagnoza boleznj temelji na značilni klinični sliki, endoskopskem pregledu debelega črevesja in terminalnega ileuma in predvsem na histopatološkem pregledu biopsij sluznice. Endoskopska slika je večinoma normalna, le redko je prisoten blag edem ali eritematozne spremembe. Bolezen je običajno pri-

ABSTRACT

Microscopic colitis (MC) is a chronic inflammation of the large intestine that causes persistent watery diarrhea. There are two types of MC: lymphocytic colitis (LC) and collagenous colitis (CC). Both conditions are characterised by the triad of clinicopathological features: chronic watery diarrhea (≥ 3 times daily), normal colonoscopy and characteristic histopathology.

CC and LC have incidence between 5–10/100 000 people per year, but it is increasing in the last decades. MC affects patients between age of 60 and 70. The pathogenesis of MC is unclear. It is probably multifactorial, involving mucosal immune response to luminal factors in a genetically predisposed individual. Patients with MC have secretory diarrhea, decreased absorption of sodium chloride accompanied by an active chloride secretion and impaired function of tight junctions between epithelial cells.

Diagnosis is based on typical clinical picture, normal colonoscopy and on histopathological biopsy examination. On endoscopy, patients with MC usually have normal-appearing colonic mucosa, although nonspecific findings including slight edema, erythema and friability may be seen. Biopsies should be

*Prof. dr. Bojan Tepoš, dr. med., spec. internist gastroenterolog, FEBGH
Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina
e-mail: bojan.tepos@siol.net

sotna v celotnem poteku črevesja, včasih pa je lahko izvid biopsij v predelu rektosigme normalen, zato je biopsije potrebno odvzeti predvsem v ascendentnem in transverzalnem delu debelega črevesja. Diagnoza MK je histološka. Za KK je značilen subepitelijski pas kolagena debeline več kot 10 µm, za LK pa pomnoženi intraepitelijski limfociti (več kot 20 na 100 epitelijskih celic).

Pri zdravljenju najprej svetujemo ukinitvev tistih zdravil, ki bi lahko bila povezana z nastankom bolezni, svetujemo tudi opustitev kajenja. Pri zdravljenju lažjih oblik bolezni lahko uporabimo le loperamid. Pri zdravljenju bolnikov s težjo obliko bolezni je potrebno dvomesečno zdravljenje z 9 mg budesonida. Nekateri bolniki s pogostimi recidivi potrebujejo tudi zdravljenje z vzdrževalnim odmerkom 3 mg budesonida vsak dan ali vsak drugi dan.

UVOD

Mikroskopski kolitis (MK) je kronična vnetna bolezen črevesja, za katero je značilna kronična vodena driska brez prisotnosti krvi. Poznamo dve obliki: kolagenozni (KK) in limfocitni kolitis (LK). Značilna je triada klinično-patoloških značilnosti: kronična vodena driska, normalen endoskopski izvid in tipične histopatološke spremembe. Prva sta KK opisala neodvisno Lindström in Freeman leta 1976 (1, 2), LK pa je prvi opisal Read leta 1980 (3). Sprva je veljalo, da gre za redki bolezni. Danes ugotavljamo, da je MK vzrok za vodene driske pri endoskopsko normalnem izvidu sluznice debelega črevesja in danke v kar do 20 % primerov, predvsem pri starejši populaciji (4–6).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca KK in LK je od 5 do 10 primerov na 100 000 prebivalcev letno in v zadnjih desetletjih narašča. Bolezen se lahko pojavi že v mladosti, vrh pa doseže med 60. in 70. letom. Obe pojavnosti obliki MK sta pogostejši pri ženskah, predvsem to velja za KK (7, 8). Ob postavitvi diagnoze je kar 25 % bolnikov mlajših od 45 let (9). Pri sorodnikih bolnikov

obtained from the right side of the colon as the severity of histological changes declines from the proximal to the distal colon. Rectosigmoid biopsies only would miss the diagnosis in up to 40 % of cases. Microscopically, CC is characterised by subepithelial collagen band > 10 µm and LC by > 20 intraepithelial lymphocytes per 100 epithelial cells.

First therapeutic approach is to discontinue drugs, that could be related to MC and advise patients to stop smoking. Loperamid can be used in mild forms of MC. Patients with severe disease need budesonid (9 mg) for 2 months. Some patients with frequent relapses need treatment with lower doses of budesonid (3 mg) once daily or every second day.

z MK so v prvem ali drugem sorodstvenem redu ugotovili v 12 % kronično vnetno črevesno bolezen ali celiakijo (10).

Bolniki s KK imajo povečano tveganje (RO 11,0; 95 % IZ 5,1 % - 23,8 %) tudi za druge avtoimunske bolezni (revmatske bolezni, bolezni ščitnice, sladkorna bolezen). Tudi bolniki z LK imajo povečano tveganje za druge avtoimune bolezni (RO 16,6 ; 95 % IZ 6,4 % - 43,1 %) (11).

Prevalenca MK je 219/100 000 v ZDA (90,4/100,000 za KK in 128,6/100 000 za LK), na Švedskem pa je prevalenca za MK 123/100,000 (KK 67.7/100,000 in za LK 55.3/100,000) (5, 12).

Pomemben je tudi podatek, da je več bolnikov s KK kadilcev kot v ostali populaciji in da se bolezen pri kadilcih pojavi 10 let prej kot pri nekadilcih (13).

ETIOLOGIJA

Patogeneza MK ni povsem znana, verjetno vključuje pretiran imunski odziv na dejavnike iz črevesnega lumna pri posameznikih z genetsko predispozicijo.

Možni patogeni faktorji, ki vplivajo na razvoj bolezni, so: zdravila (nesteroidna protivnetna zdravila, lansoprazol, H2 antagonisti, karbamazepin, zaviralci ponovnega vnosa serotonina (Preglednica 1 (14–17)), genetski dejavniki (povezava s HLA-DQ2, HLA-DQ1/3) (18), okužbe (*Yersinia enterocolitica*) (19). Vlogo pri nastanku bolezni bi lahko imela tudi malabsorpcija žolčnih kislin (zato odgovor na holestiramin) (20, 21) ter okvarjena funkcija epitelijske bariere (vodi do transmukozne permeabilnosti antigenov in bakterij, kar povzroči vnetje) (22). Pri bolnikih s KK so ugotovili tudi povečano nalaganje tenascina in kolagena tipa IV z zmanjšano razgradnjo ter povečano ekspresijo žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF) in zmanjšano ekspresijo metaloproteinaze 1 (23, 24).

Driska pri bolnikih z MK je sekretorna in nastane zaradi zmanjšane absorpcije natrijevih in kloridnih ionov, povečane sekrecije kloridnih ionov in zmanjšane funkcije tesnih stikov med epitelijskimi celicami. Stopnja driske korelira z vnetnimi spremembami in ne s kolagensko zadebelitvijo (25).

KLINIČNA SLIKA

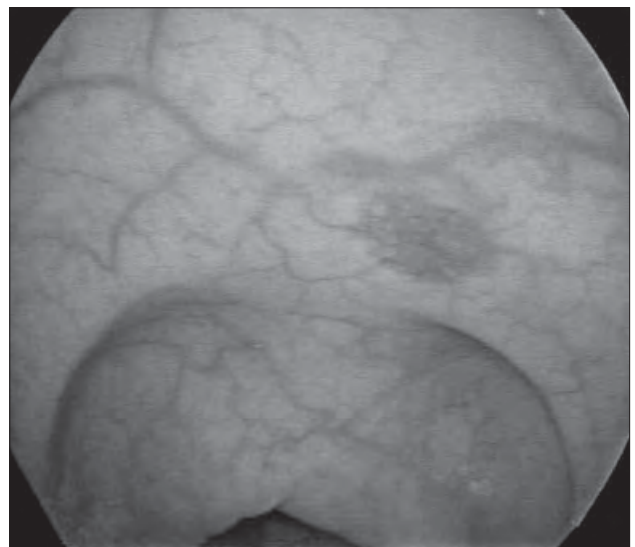
Tako KK kot tudi LK imata podobno klinično sliko in ju na osnovi simptomov ne moremo ločiti. Za obe bolezni so značilne vodene driske (≥ 3 dnevno). Bolniki lahko odvajajo 4–9 krat dnevno, v redkih primerih tudi več kot 15 krat dnevno in ob tem izgubijo z blatom do 2 l tekočine dnevno (26, 27). Pri 70 % bolnikov se pojavi urgenca odvajanja, pri 40 % bolnikov je prisotna inkontinenca, nočna diareja je prisotna pri 27 %–50 %, bolečina v trebuhu je prisotna pri 41 %–50 % bolnikov, slabost pri 21 % in napenjanje pri 12 % bolnikov. Prisotnost krvi ali sluzi na blatu je redek pojav (28, 29). Začetek bolezni je lahko nenaden kot pri infekcijski driski. Bolniki z MK nimajo povečanega tveganja za raka debelega črevesja in danke. Klinična slika bolezni je zelo podobna sindromu razdražljivega črevesja. V aktivni fazi bolezni so pogoste krčevite in tope bolečine v trebuhu, ki so lažje ali zmerne stopnje (28, 30).

Pogost simptom bolezni je tudi utrujenost, ki jo opisuje 50 %–60 % bolnikov. Utrujenost je verjetno posledica kroničnega vnetja in nespečnosti zaradi nočnih drisk. Malabsorpcija žolčnih soli je bila ugotovljena pri 9 %–60 % bolnikov z LK in pri 27 %–44 % bolnikov s KK (20, 21, 31).

Pri večini bolnikov je potek bolezni kroničen z relapsi, vendar relativno benignen (32, 33). Po nekaterih podatkih pa ima lahko do 61 % bolnikov z LK le en napad bolezni in nato pride do spontane remisije (34).

DIAGNOZA

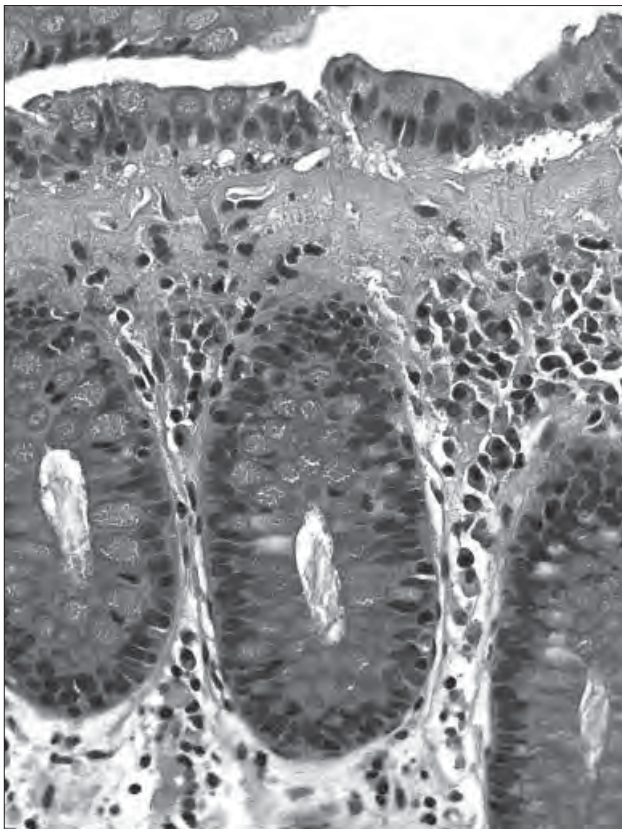
Diagnoza temelji na tipični klinični sliki, endoskopskem pregledu debelega črevesja in terminalnega ileuma in predvsem na histopatološkem pregledu biopsije sluznice. Običajne laboratorijske preiskave so razen blagega dviga CRP, SR in blage anemije, v mejah normale. Potrebno je narediti koprokulturo, pregled na *E.coli* 0157:H7, določiti toksin *Clostridium difficile*, antigen *Giardiae* v blatu in mikroskopsko pregledati tri vzorce blata na parazite. Potrebno je izključiti celiakijo, laktozno intoleranco in malabsorpcijo žolčnih soli. Določitev kalprotektina ni diagnostična, izvid je običajno normalen.



Slika 1. Normalna endoskopska slika debelega črevesja z lol angiodisplazijo pri bolnici s kolagenoznim kolitisom.

Osnovna preiskava za postavitev diagnoze MK je kolonoskopija z odvzemi biopsij iz več segmentov debelega črevesja. Endoskopska slika je v veliki večini normalna (slika 1), brez makroskopsko prizadete sluznice, le redko je prisoten blag edem ali blage eritematozne spremembe. V literaturi je opisana večja stopnja prizadetosti v proksimalnem delu debelega črevesja in manjša proti distalnem delu. Zato je potrebno odvzeti biopsije predvsem v desnem hemikolonu. KK se lahko pojavlja tudi segmentno, normalna sluznica je prisotna predvsem v rektosigmoidalnem delu. Zaradi teh razlogov lahko postavimo napačno diagnozo v 40 %, če so biopsije odvzete le v tem delu črevesja (35, 36).

Histopatološka preiskava je osnovna diagnostična preiskava za KK in LK (6, 39). Za KK je značilen subepitelijski pas kolagena debeline več kot 10 μm (slika 2). Normalno meri plast subepitelijskega kolagena manj kot 3 μm . Lahko je prisotno tudi povečano število intraepitelijskih limfocitov (IEL),



Slika 2. Kolagenozni kolitis: pomnožena plast subepitelijskega kolagena.



Slika 3. Limfocitni kolitis: pomnoženi intraepitelijski limfociti.

kar pa ni potrebno za potrditev diagnoze. V lamini propriji je povečano število limfocitov, nevtrofilnih in eozinofilnih granulocitov, plazmatk in mastocitov (37). Običajno zadostuje barvanje s hematoxilin eozinom, v mejnih primerih pa je potrebno barvanje s tenascinom ali trikromno barvanje po Massonu.

Za diagnozo LK je potrebno najti vsaj 20 intraepitelijskih limfocitov na 100 epitelijskih celic (slika 3). Pogosto je prisotna tudi mononuklearnocelična in nevtrofilna infiltracija v lamini propriji. Kriptna arhitektura navadno ni porušena, vendar je včasih prisoten fokalni kriptitis (38).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja je doseči remisijo bolezni, torej odvajanje manj kot trikrat dnevno brez vodenih drisk in s tem izboljšanje kvalitete bolnikovega življenja. Ni znano, ali je potrebno doseči tudi histološko remisijo.

Najprej je potrebno ukiniti uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil in če je možno, tudi drugih zdravil, ki so možni vzrok za poslabšanjem MK (algoritem zdravljenja, Tabela 1 in 2). Bolnikom se prav tako svetuje opustitev kajenja, v kolikor kadijo, in omejitev uživanja kave ter alkohola. Pri bolnikih z lažjo klinično simptomatiko se v zdravljenju lahko predpiše loperamid, ki zmanjša predvsem nočna odvajanja (6).

Pri bolnikih s težjim potekom bolezni se priporoča budesonid 9 mg dnevno 4 tedne. Ko je bolnik v klinični remisiji, znižamo budesonid na 6 mg 2 tedna, nato 3 mg 2 tedna in ukinemo terapijo. V primeru ponovnega zagona ali slabega nadzora nad boleznijo lahko budesonid v dozi 9 mg uporabljamo 12 tednov. V meta analizi osmih raziskav, ki je primerjala uspešnost placeba v primerjavi z budesonidom, je bil kratkoročni klinični odziv veliko boljši pri uporabi budesonida (RR 3,1, 95 % IZ) (4, 5–7, 9, 40). Nekatere raziskave kažejo, da je uporaba budesonida v odmerku 3 mg vsak dan ali vsak drugi dan uspešna kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih s pogostimi relapsi (26).

Pri bolnikih z blagimi simptomi in brez odgovora na budesonid se priporoča dvotirna terapijo z loperamidom in holestiraminom (4 g, 4x dnevno). Če po dveh tednih terapije s holestiraminom ni izboljšanja, se priporoča bismutov subsalicilat (3 x 262 mg (20, 41). V raziskavi, kjer so primerjali 8-tedensko terapijo z bismutovim subsalicilat in placebo, so ugotovili, da zdravljenje z bismutovim subsalicilat zmanjša pogostnost odvajanja, izboljšanja konsistenco blata in izboljšanja histološko sliko (42).

Približno 10–20 % bolnikov se ne odziva na terapijo z budesonidom. Tiste, ki se ne odzivajo tudi na kombinirano terapijo, je potrebno ponovno pregledati na možne druge vzroke diareje (celiakija, hipertiroidizem, karcinoidni sindrom, VIPom, IBS, prekomerno uživanje NSAR) (43).

Pri pacientih z refraktarnim MK so v majhnem številu študij uporabili tudi antiTNF in imunomodulatorje (azatioprin, metotreksat), s katerimi so vzpostavili remisijo (44, 45). Prednisolon nima mesta v terapiji MK, saj je v primerjavi z budesonidom povezan z manjšo uspešnostjo (53 % proti 83 %), večjimi stranskimi učinki in večjim tveganjem za ponovno izbruh bolezni po ukiniti terapije (46, 47).

Graf 1. Algoritem terapije za mikroskopski kolitis, ki je predlagana s strani European microscopic colitis group

Tabela 1. Pregled zdravil glede na stopnjo tveganja nastanka mikroskopskega kolitisa.

Veliko tveganje	Srednje tveganje	Majhno tveganje
akarboza	karbamazepin	cimetidin
Aspirin in NSAR	celecoxib	solni zlata
klozapin	duloksetin	piascledin
entokapon	fluvastatin	
flavonoidi	flutamid	
lansoprazol	oksetoron	
omeprazol/ esomeprazol	Madopar (levodopa + benserazid)	
ranitidin	paroksetin	
sertralin	simvastatin	
tiklopidin	Stalevo (karbidopa + levodopa + entokapon)	

Polna črta - z dokazi podprto zdravljenje
Črtkana črta - ekspertno mnenje



Madisch in sod. so 10 let spremljali skupino 65 bolnikov s KK in potrdili benigno, a variabilen potek (33). Po protivnetni terapiji je bilo 50 % bolnikov v remisiji, pri 30 % pa so simptomi vztrajali, od tega jih 23,4 % ni opazilo nobenega izboljšanja v smislu zmanjšanja števila iztrebljanja ali spremembe konsistence blata, le 4 bolniki (8,5 %) so opazili za 50 % manj pogosto iztrebljanje. Pri bolnikih v remisiji pa je prišlo do relapsa pri 9 bolnikih (19,2 %).

V zelo redkih primerih težkega poteka MK, ki je bil na zdravljenje rezistenten, so poskusili tudi s kirurškim zdravljenjem. Možno je narediti split ileostomijo ali subtotalno kolektomijo (48, 49). Takšno zdravljenje je glede na današnje uspehe zdravljenja z zdravili potrebno le izjemoma.

ZAKLJUČEK

MK je pogost vzrok kronične vodene driske, še posebej pri starejših bolnikih. Pomembno je, da na to možnost pomislijo osebni zdravniki in takega bolnika pošljejo na kolonoskopijo. Endoskopist pa mora kljub normalnemu izvidu odvzeti več biopsij, posebej v desnem delu debelega črevesja. Diagnozo postavi patolog, ki tudi loči obe obliki MK: KK in LK. Trenutno je v zdravljenju MK najboljše zdravilo budesonid, katerega učinkovitost je potrjena v prospektivnih randomiziranih raziskavah.

Literatura

1. Lindström CG: Collagenous colitis with watery diarrhea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–9.
2. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK, Wensel RH, Sartor VE. Watery diarrhea syndrome associated with a lesion of the colonic basement membrane (BM)-lamina propria (LP) interface. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1976; 9: 45.
3. Read NW, Krejs GI, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–71.
4. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1525–34.
5. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155–65.
6. Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswanget H, et al. Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932–45.
7. Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–8.
8. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838–42.
9. Józefczuk J, Wozniwicz BM. Clear cell colitis: a form of microscopic colitis in children. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 231–35.
10. Olesen M, Erickson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrheal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993–1998. *Gut* 2004; 53: 346–50.
11. Nyhlin N, Montgomery SM, Wickbom A, Tysk C, Bohr J. Symptom burden in collagenous and lymphocytic colitis compared to a matched control group. *Gut* 2009; 58(Suppl II): A309.
12. Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999–2008: a continuous epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387–93.
13. Vigen L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334–9.
14. Ridell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683–6.
15. 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.
16. Duncan HD, Talbot IC, Silk DBA. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 219–20.
17. Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2126–7.

18. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974–82.
19. Miehke A, Madisch A, Morgner A, Bethke B, Stolte M, Lehn N, Schneider-Brachert W. Relevanz von Yersinia-Outer-Membrane-Proteinen bei kollagener und lymphozytärer kolitis. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1007–26.
20. Ung KA, Gillberg L, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46: 170–5.
21. Ung KA, Kilander A, Willen R, Abrahamsson H. Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 432–7.
22. Andersen T, Andersen JR, Tvede M, Franzmann MB. Collagenous colitis: are bacterial cytotoxins responsible? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 375–7.
23. Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136–43.
24. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, Matther H, Stallmach A, Schmitt-Graff A, Riecken EO, Herbst H. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493–503.
25. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 433–43.
26. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis – A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
27. Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Jan 7. pii: S1542–3565(14)00002–0. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.0261
28. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 550–3.
29. Björnback C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225–34.
30. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 175–81.
31. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Forné TM, Espinos JC, Martín-Comin J, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2231–38.
32. Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersoe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 493–5.
33. Madisch A, Miehke S, Lindner M, Bethke B, Stolte M. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 971–4.
34. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536–41.
35. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–9.
36. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
37. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–9.
38. Veress B, Löfberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995; 36: 880–6.
39. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827–51.
40. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29–36.
41. Fine K, Ogunji F, Lee E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116: 880.
42. Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein 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.
43. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612–18.
44. Munch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795–8.
45. Sloth H, Bisgaard C, Grove A. Collagenous colitis: a prospective trial of prednisolone in six patients. *J Intern Med* 1991; 229: 443–6.
46. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 256–9.
47. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
48. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449–55.
49. Varghese L, Galandiuk S, Tremaine WJ, Burgart LJ. Lymphocytic colitis treated with proctocolectomy and ileal J-pouch-anal anastomosis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 123–6.