

Mikroskopická kolitida jako příčina chronického vodnatého průjmu u pacientky s vertebrogenním algickým syndromem

MUDr. Daniel Debnár

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Mikroskopická kolitida je jednou z častých příčin chronického vodnatého nekrvavého průjmu, kdy endoskopický, radiologický i podrobný laboratorní nález je téměř vždy v mezích normy a diagnóza je stanovena na základě histologického vyšetření náhodných biopsií tlustého střeva. Z mikroskopického nálezu pak můžeme nemoc blíže specifikovat jako kolitidu lymfocytární nebo kolagenní. V této kazuistické práci je uváděn popis případu pacientky s vertebrogenním algickým syndromem s běžnou chronickou analgetickou medikací a s náhle vzniklým vodnatým průjmem, kdy po extenzivním vyšetřování byla definitivní diagnóza stanovena až na základě histologického vyšetření jinak normálního endoskopického nálezu na tlustém střevě, a umožnila tak správnou a účinnou léčbu.

Klíčová slova: mikroskopická kolitida, kolagenní kolitida, lymfocytární kolitida, chronický průjem, budesonid.

Microscopic colitis as a cause of chronic watery diarrhea in a female patient with vertebrogenic algic syndrome

Microscopic colitis is a common cause of a chronic watery non-bloody diarrhea where endoscopic, radiologic and thorough laboratory findings are mostly normal and the diagnosis is confirmed histologically from random biopsies over the colon. From the microscopic view we can distinguish between lymphocytic colitis and collagenous colitis. In this report we bring a case of a female patient with a vertebrogenic algic syndrome treated with standard chronic analgetic therapy who developed a sudden onset watery diarrhea, where the final diagnosis and the correct treatment was made histologically from a macroscopic intact colon after a very detailed investigation of the patient.

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, chronic diarrhea, budesonid.

Interní Med. 2015; 17(3): 150–152

Úvod

Mikroskopickou kolitidu (MC) lze definovat jako klinický syndrom dosud ne zcela jasné etiologie, sestávající hlavně z chronického vodnatého průjmu, kdy ke stanovení definitivní diagnózy nevedou zobrazovací metody ani endoskopický nález, ale histologické vyšetření střeva. Rozlišujeme dva typy MC, a to kolitidu lymfocytární a kolagenní. Toto dělení je pouze histologické, jelikož klinický průběh i léčebný algoritmus se v obou případech nijak neliší (1). V odborné praxi se poměrně často setkáváme s poruchami vyprazdňování ve smyslu průjmu nebo zácpy. V případě delší dobu trvajícího nebo rekurentního průjmu, kde běžnými vyšetřovacími metodami nedospějeme k diagnostice, je na místě cíleně pomýšlet i na etiologii mikroskopické kolitidy a nenechat se splést normálním endoskopickým a laboratorním nálezem. To platí zejména v případech, kdy se příznaky nemoci objeví u starších nemocných, zejména u žen a pacientů s anamnézou úzu potencionálně rizikových lékových skupin (3). V diagnostice MC tedy hraje nezastupitelnou roli endoskopické vyšetření střeva, a zásadní je provedení vícečetných biopsií ze sliznice jinak makroskopicky normálního vzhledu (2, 3).

Kazuistika

42letá žena byla odeslána k vyšetření na gastroenterologické pracoviště pro 6 měsíců trvající vodnatý průjem s náhlým začátkem. Pacientka je v neurochirurgické dispenzarizaci naší nemocnice, v osobní anamnéze je po náhradě meziobratlové ploténky dynamickou endoprotézou pro degenerativní diskopatii L5/S1 při ischmičké lýze L5 v roce 2007. Pooperační průběh byl komplikován recidivami bolestí v levé dolní končetině, a proto pacientka podstoupila dále celkem 7 radikálních obstríků, vždy jen s částečným efektem. V roce 2013 byla reoperována (dekomprese L5/S1), po operaci však došlo k recidivě prakticky trvalých bolestí v dolní končetině, vyžadujících dlouhodobou analgetickou léčbu. Ta byla vedena v centru léčby bolesti a pacientka užívala kombinaci řady analgetik (paracetamol + kodein, diklofenak, metamizol). Kromě výše uvedených analgetik užívala chronicky jen omeprazol a ranitidin jako gastroprotektiva.

V červenci 2014 se u pacientky náhle objevil vodnatý průjem s frekvencí stolice až 8× denně, spojený s bolestí břicha, únavou a menším váhovým úbytkem. Vstupně byla vyloučena postalimentární příčina, epidemiologická anamnéza byla negativní a vyšetření

stolice prokázalo normální flóru. Pacientka byla léčena symptomaticky svými dispenzarizujícími lékaři včetně PL, avšak bez valného efektu. I po 5 měsících trpěla bolestmi břicha, hlavně po jídle a tekutinách. Stolica byla v průměru 3× denně, řídká s příměsí hlenu, ale bez krve, a celkový váhový úbytek za tu dobu byl cca 8 kg. Vzhledem k neúspěchu terapie byla odeslána k vyšetření do gastroenterologické ambulance našeho oddělení. Vstupní komplexní laboratorní vyšetření (biochemie, krevní obraz, moč, sedimentace, koagulace) byly zcela v normě, kultivace stolice neprokázala infekční nebo parazitární příčinu, markery celiakie a jiných autoimunitních poruch, včetně hladiny hormonů thyroidey byly v normě. Provedené UZ břicha, poté i CT břicha a malé pánve s CT enterografií, neprokázaly střevní či jinou břišní patologii. Jediným pozitivním testem bylo vyšetření fekálního kalprotektinu s hodnotou 1369 ug/g (norma 0–50), po kterém následovala kolonoskopie včetně intubace terminálního ilea, makroskopicky se zcela normálním slizničným nálezem. Během vyšetření byly odebrány vícečetné náhodné biopsie k vyloučení mikroskopického zánětu. Výsledek biopsií prokázal normální architekturu sliznice střeva, kromě

příčného tračníku, kde byl nález charakteru mikroskopické kolitidy, dif. dg. na prvním místě kolagenní. Jelikož dosavadní symptomatická terapie nevedla u pacientky ke zlepšení průběhu nemoci, byla zahájena léčba kyselinou 5-aminosalicylovou (5-ASA), konkrétně mesalazinem v dávce 3 g denně s doporučením vysazení nesteroidních antirevmatik (NSA) i inhibitorů protonové pumpy (IPP), což pacientka odmítla. Po 8 týdnech léčby 5-ASA došlo k vymizení vodnatých průjmů s ustálením 3 kašovitých stolic denně, váha již byla stabilní, ale i nadále přetrvávaly intermitentní bolesti břicha. Proto byla tato léčba ukončena a mesalazin byl nahrazen perorálním kortikoidem – budesonidem v dávce 9 mg denně. Během této léčby se stav pacientky upravil zcela do normy a aktuálně pokračuje v zavedené medikaci i nadále.

Diskuze

Mikroskopická kolitida, ve své dvojí histologické podobě (lymfocytární a kolagenní), je v současnosti poměrně častou příčinou chronického vodnatého průjmu s predominancí u žen a s nejvyšší incidencí kolem 65. roku. O MC se mluví již poměrně dlouho. Kolagenní kolitida byla prvně popsána roku 1976, lymfocytární pak o něco později. Incidence MC se v Evropě pohybuje mezi 0,8–6,2/100 000 s prevalencí 10–15/100 000 (1, 3). Klinicky se obě jednotky projevují identicky, a to chronickým nebo rekurentním nekrvavým vodnatým průjmem, který se často vyskytuje i v noci, a dále difúzní bolestí břicha a váhovým úbytkem, někdy i značně významným. Začátek průjmu může být náhlý a dramatický, a může tak působit dojmem infekční etiologie, samotný průběh bývá spíše chronický s četnými relapsy. I při jinak benigním průběhu se mohou zřídka objevit závažné komplikace, jako například spontánní perforace střeva. Ta může být při těžším postižení sliznice dokonce prvním příznakem nemoci (4). Jinou komplikovanou formou MC může být akutní stav s prudkými bolestmi břicha a krvavým průjmem, kdy při endoskopickém vyšetření nacházíme podélné vředy či slizniční trhliny a diferenciatně diagnosticky zvažujeme hlavně ischemickou etiologii obtíží (5). U některých pacientů může být začátek i průběh MC naopak velice mírný a často je zaměněn za průjem v rámci dráždivého tračníku. U této skupiny pacientů může být diagnostickým vodítkem k určení správné diagnózy noční průjem, který se u MC vyskytuje až v 70 % případů a také pozitivní vyšetření fekálního kalprotektinu, jak tomu bylo i u naší pacientky (10).

Etiologie MC je multifaktoriální a není zcela objasněna. Vzhledem k zánětu v oblasti sliznice se zvýšeným počtem T-lymfocytů se uvažuje o specifické imunitní odpovědi na různé intraluminální noxy u predisponovaných jedinců, genetická predispozice však dosud prokázána nebyla (4). Několik prací dokazuje lékovou indukci zánětu, hlavně léky ze skupiny nesteroidních antirevmatik, inhibitorů protonové pumpy, antidepresiv a antipsychotik (1, 2, 4, 7). Dále se studuje asociace MC s autoimunitními onemocněními, jako jsou thyreopatie, celiakie, diabetes mellitus či revmatoidní artritida, ale žádný specifický marker nebo protilátka dosud identifikovány nebyly (1–4, 7). Předmětem zájmu je rovněž malabsorpce žlučových kyselin, kterou nacházíme u pacientů s delší anamnézou průjmu, a to v 60 % pacientů s lymfocytární a ve 44 % pacientů s kolagenní kolitidou. U těchto pacientů pak upravujeme terapii s ohledem na tuto možnou etiologii (1, 2).

Diagnóza MC je založena na typickém histologickém obraze z biopsií tlustého střeva. U kolagenní kolitidy se jedná o ztlustění subepiteliální kolagenní vrstvy spolu s kulatobuněčnou celulizací lamina propria a poškozením epiteliálních buněk s občasnou příměsí intraepiteliálních lymfocytů. Ztlustění kolagenní vrstvy je $\geq 10 \mu\text{m}$ a šíře je variabilní dle lokalizace, nejvíce je patrná ve vzestupném a příčném tračníku, naopak v biopsiích z esovitého tračníku či rekta může být zcela v normě. U lymfocytární kolitidy je diagnostickým znakem zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů, a to $\geq 20/100$ epiteliálních buněk, kolagenní vrstva je zde zcela normální šíře (2).

Léčba MC je založena na potlačení symptomů a zlepšení kvality života pacientů. Stále se hledají léčiva nejvhodnější k nastolení dlouhodobé remise, kurativní léčba pro MC však zatím neexistuje. Po stanovení diagnózy MC je nutné v první řadě ukončit rizikovou medikaci a dále vést dietní opatření s omezením některých potravin, které mohou být také spouštěčem symptomů, např. kofein či laktóza (2). V případě mírného průběhu MC se jako léky první linie doporučují běžná antidiarika (loperamid, difenoxylát), i když jejich ovlivnění střevního zánětu je velmi nepravděpodobné a často nejsou dostatečně účinné k dosažení trvalé remise (2, 3, 4, 6). Jako lék druhé linie se u lehčích forem MC doporučuje mesalazin, evt. v kombinaci s cholestyraminem. Tato kombinace je volena na základě důkazů o vazbě MC (hlavně kolagenní) s malabsorpcí žlučových kyselin (6). V případě středních až závažných forem MC se dnes veškerá pozornost

obrací k budesonidu, jakožto topickému kortikosteroidu se zcela minimálními nežádoucími účinky ve srovnání s užitím systémových kortikosteroidů a jeho užití je u těchto forem na prvním místě. V randomizovaných kontrolovaných studiích byla dosažena významná regrese symptomů i histologických známek zánětu při užití budesonidu 9 mg denně po dobu 6–8 týdnů, a to jak v při podání 9 mg v jedné denní dávce, tak při podávání 3 mg budesonidu 3x denně. Protože riziko relapsu MC je při náhlém ukončení této léčby značně vysoké, je dle provedených studií doporučeno pokračovat v udržovací léčbě, a to v dávce 6 mg budesonidu denně. Tato dávka byla vyhodnocena jako efektivní v průběhu 26 týdnů. Stran doporučení dalšího postupu léčby budesonidem jsou nutné další studie, většina kliniků se však přiklání k pomalé detrakci spíše než k jednorázovému skokovému vysazení budesonidu (2). Systémové podávání prednisonu nemá v terapii MC vyšší účinnost než výše uvedená léčba budesonidem (4). U pacientů nereagujících na kortikoterapii je nutno zvážit imunosupresivní léčbu, i když krátkodobá léčba metotrexátem neměla v některých studiích žádný klinický efekt (8). V případě pacientů se závažným průběhem MC, refrakterním na standardní léčbu, byl popsán efekt anti-TNF léků (infliximab, adalimumab), které se zdají být vhodné jako ultimatum refugium v případě hrozící kolektomie (9).

Závěr

Mikroskopická kolitida je jednou z častých možných příčin chronicky nebo intermitentně probíhajícího nekrvavého průjmu, kdy rizikovou skupinou tvoří nejvíce starší ženy. Ke správné diagnóze vede podezření ošetřujícího lékaře, který pacienta s neobjasněným chronickým průjmem správně odešle ke kolonoskopickému vyšetření, během kterého jsou odebrány vícečetné biopsie z jinak makroskopicky normální sliznice tlustého střeva, a patolog určí definitivní diagnózu na základě histologického vyšetření. Pod pojmem mikroskopické kolitidy rozlišujeme kolitidu lymfocytární a kolitidu kolagenní, definice je daná pouze histologicky. Klinický průběh, endoskopický nález i léčba je u obou jednotek identická. Při léčbě je důležité pomýšlet na možnou lékovou příčinu a rizikové léky vysadit (zejména IPP a NSA), dále doporučit dietní opatření (vyhýbat se kofeinu, laktóze) a dle závažnosti průběhu zvolit vhodnou strategii léčby. V případě lehčí formy průjmu volit spíše antidiarika (difenoxylát, loperamid), evt. při malabsorpci žlučových kyselin v kombinaci s cho-

lestyraminem. Při nedostatečném efektu přidat do léčby aminosalicyláty. Závažné formy a formy nereagující na předchozí léčbu vyžadují terapii budesonidem s dostatečně dlouhou udržovací dávkou a postupným vysazením. Budesonid je upřednostňován před systémově podávaným prednisonem, který nemá vyšší účinnost v terapii MC než budesonid, ale přináší pacientům řadu nežádoucích účinků. V případě farmakorezistentní či relabující formy MC je ke zvážení imunosupresivní léčba (metotrexát, azatioprin) a v neposlední řadě i léčba anti-TNF přípravky (infliximab, adalimumab), pro kterou již existují data o příznivém efektu. V případě selhání veškerých farmak je pak jedinou možnou léčbou MC chirurgická kolektomie.

I přes dosud nezodpovězené dotazy v etiopatogenezi a léčbě MC je dlouhodobá prognóza

pacientů s MC dobrá a riziko komplikací, například kolorektálního karcinomu, je velmi nízké.

Literatura

1. Gianluca I, Giovanni C, Luca V, et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2012 November 21; 18(43): 6206–6215.
2. Storr MA. Review article: Microscopic Colitis: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Current Management—An Update 2013. *ISRN Gastroenterology* 2013; 2013: 352718.
3. Sachin BI, Baban DA, Chitra RH. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhoea. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 February 15; 5(1): 48–53.
4. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, et al. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Annals of Gastroenterology* 2011; 24(4): 253–262.
5. Moroi R, Endo K, Kuhro M, et al. Acute onset collagenous colitis with unique endoscopic findings. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014; 2014: 986092.
6. O'Donnel S, O'Morain CA. Therapeutic benefits of budesonide in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 1(4): 177–186.

7. Larsson JK, Sjöberg K, Vigren L, et al. Chronic non-bloody diarrhoea: a prospective study in Malmö, Sweden, with focus on microscopic colitis. *BMC Research Notes* 2014; 7: 236.
8. Münich A, Bohr J, Vigren L, et al. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clon Exp Gastroenterol*. 2013; 6: 149–152.
9. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, et al. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5(6): 612–618.
10. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, et al. Microscopic colitis – a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica (Buchar)* 2012; 7(1): 3–9.

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2015

MUDr. Daniel Debnár

*Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
daniel.debnar@homolka.cz*
