

Colite microscopica linfocitaria e collagenosica

La colite microscopica è una causa non infrequente di diarrea cronica e attualmente la patogenesi non è ancora certa, anche se è probabile che entrino in gioco meccanismi biologici di natura autoimmune. La diagnosi differenziale dovrà comunque tenere conto delle altre cause più comuni di diarrea cronica

Nicola di Pierno

Medicina Generale - Specialista in Patologica clinica - ASL FG, Lucera

Non è infrequente che il medico di medicina generale, primo consulente delle cure primarie per l'utenza territoriale, oltreché il gastroenterologo, siano coinvolti nella diagnosi e nella gestione di casi di diarrea cronica, per definizione una diarrea che persiste oltre le quattro settimane.

In questi casi è fondamentale sia l'anamnesi che l'esame obiettivo, valutando anche il carattere chimico delle feci, per cui si definiscono forme di diarrea cronica acquosa, grassa, infiammatoria o essudativa (sangue anche occulto nelle feci, leucociti). Dirimenti per la diagnosi saranno anche le indagini microbiologiche, parassitologiche e di altro genere, immunochimiche.

La colite microscopica è una causa non infrequente (10% dei casi) di diarrea cronica. Le cause della malattia non sono ancora ben chiare, ma è molto probabile che siano in gioco meccanismi biologici di natura autoimmune. La diagnosi differenziale dovrà tenere conto delle altre cause più comuni di diarrea cronica.

► Patogenesi

Malattia infiammatoria cronica del colon ad andamento benigno, la colite microscopica si manifesta con diarrea cronica, contraddistinta dall'assenza di alterazioni macroscopiche del colon valutabili con l'esame radiologico convenzionale e con l'endoscopia. In tal modo si differenzia da altre patologie intestinali croniche come il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa (RCU). La sua scoperta è datata 1976 e attualmente non è ancora chiara la patogenesi, sebbene si ipotizzi che questa sia il risultato di infezioni batteriche o virali che danno inizio a reazioni immunobiologiche, che portano poi in via terminale a un danno di natura autoimmune della mucosa del colon.

A conferma dell'ipotesi autoimmune sono i reperti istologici e l'associazione con altre patologie autoimmuni come morbo celiaco, tireopatie autoimmuni, artrite reumatoide, ecc. L'esame istologico della mucosa previa biopsia del colon rivela la presenza di due forme distinte:

- colite linfocitaria, che deve essere ritenuta il primo stadio della malattia, caratterizzata da un infiltrato di linfociti nella lamina propria;
- colite collagenosica, che rappresenta lo stadio seguente conclusivo, caratterizzata da uno strato di collagene sottoepiteliale di spessore superiore ai 10 mm.

I dati epidemiologici indicano una frequenza di casi nella popolazione pari a 19/100.000 soggetti. L'età prediletta è quella senile (60-80 anni), anche se sono stati osservati casi in età inferiore ai 60 anni e in età pediatrica.

La colite microscopica è diffusa in egual misura in entrambi i sessi, mentre la colite collagenosica è più diffusa nel sesso femminile rispetto ai maschi.

In tema di patogenesi è stato anche osservato come la colite microscopica possa essere causata da una serie di farmaci di sperimentata efficacia e il meccanismo con cui i farmaci in questione danno luogo alla colite è verosimilmente quella di una reazione autoimmune.

► Clinica

Le manifestazioni cliniche come pure l'evoluzione della malattia risultano variabili. Nella gran parte dei casi è presente una diarrea moderata/grave (possibili fino a 20 scariche/die). Si tratta di una diarrea acquosa notturna di tipo secretorio ad andamento cronico, quindi di durata superiore alle 4 settimane.

Tale tipo di diarrea è caratterizzata da perdita eccessiva di acqua e di elettroliti con le feci (in particolare sodio, magnesio, potassio, fosfato, solfato). Alle scariche di diarrea acquosa si possono associare dolori addominali di tipo crampiforme, lieve perdita di peso; la disidratazione da diarrea grave è rara. Sono descritti casi lievi con senso di gonfiore addominale e possono essere presenti disturbi extraintestinali, per esempio artriti come per altre malattie croniche intestinali. In una percentuale discreta di casi (circa 5-20%) la malattia regredisce in modo spontaneo.

È stato dimostrato che i soggetti con colite microscopica hanno una maggiore probabilità di associare il morbo celiaco rispetto ai soggetti di controllo. Il sospetto clinico in tali casi è forte quando eliminato il glutine dalla dieta persista la diarrea.

► Diagnosi

Oltre all'anamnesi e all'esame clinico, importante è valutare il numero di scariche diarroiche e il carattere delle feci (acquose), come pure il persistere della diarrea anche con il digiuno.

In seconda istanza saranno diretti la colonscopia associata alla biopsia e all'esame istologico del materiale ottenuto da biopsia; per tale fine molto utile si è rivelata la

sigmoidoscopia flessibile, che oltre a visualizzare il sigma consente anche di eseguire biopsie mirate con relativi campionamenti utili per l'esame istologico.

Per quanto riguarda l'esame delle feci si tratta di una diarrea cronica acquosa di tipo secretorio da distinguere da altre forme di diarrea acquosa come quella osmotica e funzionale che è dovuta ad agenti diversi. In tal senso la diarrea cronica acquosa è per definizione una diarrea notturna non associata all'introduzione di cibo, con gap osmotico fecale <50 mOsm/kg, la diarrea acquosa osmotica invece è contraddistinta da un gap osmotico fecale >125 mOsm/kg.

Premesso che la normale osmolalità fecale è di 290 mOsm/kg (290mmo/L) il calcolo del gap osmotico fecale consente di distinguere una diarrea cronica acquosa secretoria da una diarrea acquosa cronica osmotica (da intolleranza al lattosio, fruttosio, da malattia celiaca, ecc).

A sua volta il gap-anionico fecale è così calcolabile: $290-2x$ (sodio fecale + potassio fecale).

Valori normali di sodio fecale sono compresi tra 0.5- 5 mEq/24 h, valori normali per il potassio sono di 5-15 mEq/24 h. L'eliminazione fecale Na^+ può arrivare fino a 60 mEq/24 h nelle gravi forme di diarrea, allo stesso valore l'eliminazione del K^+ nelle diarree gravi.

Non sono presenti sangue o leucociti nelle feci e spesso come segno di infezione si osserva un aumento della VES o degli ANA.

La diagnostica differenziale è vasta e complessa per cui si rimanda a specifici lavori. È utile tendere conto di altre frequenti cause di diarrea cronica, come la diarrea cronica da intolleranza al lattosio e al fruttosio, la diarrea cronica da abuso di alcol, da morbo celiaco, da colon irritabile.

Altre cause di diarrea cronica sono quelle da colite ischemica, da gastroenteriti batteriche, virali, da amebiasi, da infezioni da Clostridium difficile che seguono la terapia antibiotica, da tumori neuroendocrini (gastrinomi, vipomi, mastocitosi, tumori carcinoidi), da enterotossine batteriche, da farmaci (tabella 1). Infine da giardiasi (malassorbimento), da amiloidosi, da

Tabella 1

Farmaci associati a diarrea

- | | |
|--|---|
| • Acarbiosio | • Digitale |
| • Antiacidi e lassativi contenenti magnesio | • Fosfati |
| • Antibiotici (amoxicillina/ acido clavulanico, macrolidi, aminoglicosidi, cefalosporine, fluorochinoloni, clindamicina) | • Fans |
| • Antineoplastici | • Immunosoppressori |
| • Biguanidi | • Lassativi stimolanti |
| • Calcitonina | • Metoclopramide |
| • Colchicina | • Orlistat |
| • Citrati | • Ormoni tiroidei |
| | • Prostaglandine |
| | • Ticlopidina |
| | • Zuccheri (mannitolo, xilitolo, sorbitolo) |

carcinomi e linfomi del colon, diverticoliti, da infezioni virali ulceranti l'intestino, come quelle da Citomegalovirus ed herpes simplex, da TBC intestinale, da yersiniosi.

► **Trattamento**

La terapia della colite microscopica fa riferimento a studi settoriali di farmacologia clinica di tipo prospettico, mentre pochi sono gli studi randomizzati verso placebo. È molto utile ai fini della pratica clinica descrivere la terapia secondo step progressivi, a loro volta definiti dalla risposta ai farmaci oppure da una loro resistenza o sopraggiunta perdita di efficacia.

Primo step

Il primo approccio è quello dell'individuazione e della conseguente eliminazione di farmaci favorenti la patologia.

Qualora, dopo l'eventuale eliminazione di tali composti, la sintomatologia persiste sarà opportuno somministrare farmaci antidiarroidici e tra questi di scelta è loperamide. Si tratta di un farmaco ben tollerato che, sebbene attivo in una larga

percentuale di soggetti, in un certo numero di casi non risulta efficace, inoltre è stato osservato come nel tempo perda la sua efficacia. È ammessa anche la possibilità di utilizzo di un secondo antidiarroidico come l'atropina-difenossilato.

Secondo step

Il secondo step coinvolge soggetti non risponder a loperamide oppure che non rispondono più al farmaco e prevede la somministrazione di subsalicilato di bismuto, farmaco ben tollerato e poco costoso, in grado di indurre in circa il 50% dei soggetti un netto miglioramento dei sintomi nell'arco di 8 settimane.

Terzo step

Il terzo giardino è basato sulla terapia con cortisonici e coinvolge soggetti in cui né gli antidiarroidici né il subsalicilato di bismuto si sono rivelati efficaci oppure qualora tali farmaci abbiano determinato effetti collaterali. Si tratta di una terapia molto efficace, i cortisonici usati sono prednisone, prednisolone, budesonide. Uno schema tipo è quello della somministrazione del prednisolone: la dose iniziale è 50 mg/die per due settime-

ne, seguita da dosi a scalare nell'arco di 3-4 mesi. Un cortisonico particolarmente interessante ed efficace utilizzato nelle MICI è il budesonide, somministrato inizialmente alla dose di 9 mg/die per 8 settimane. I casi che non rispondono vanno avviati a un secondo ciclo di terapia per altre 8 settimane.

Quarto step

In soggetti refrattari ai cortisonici è previsto l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, tra cui azatioprina e 6-mercaptopurina.

Uno studio retrospettivo condotto su 9 donne colpite da colite microscopica refrattaria ai cortisonici e trattate con azatioprina e mercaptopurina ha dimostrato l'utilità degli immunosoppressori con graduale eliminazione dei cortisonici. Altri composti che si sono rivelati utili sono l'octreotide, in grado di ridurre la diarrea secretoria e il verapamil per l'effetto riducente la motilità intestinale e conseguente maggiore assorbimento di acqua nel colon. Infine se la terapia medica non produce gli esiti sperati si pone l'opzione chirurgica (ileostomia o colectomia) per la risoluzione dei sintomi.

Bibliografia

- Levison DA et al. Microscopic colitis case revisited. *Gastroenterology* 1993; 105 (5): 1594-1596.
- Protic M et al. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5535.
- Abdo AA et al. Lymphocytic and collagenous colitis. The emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2003, 17: 425.
- Tagkalidis P et al. Microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17: 236.
- Fernandez-Banares F et al. Collagenous and lymphocytic colitis: evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003, 98: 340.
- Barta Z et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentations in 53 patients. *World J Gastroenterol* 2005, 11: 1351.
- Bohr J et al. Collagenous colitis in a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846.
- Fine K et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116: A 880.
- Munck LK et al. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38: 606.
- Miehle S et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978.
- Pardi DS et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483.
- Olsen M et al. Lymphocytic colitis: retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536.
- Yung DE et al. Microscopic colitis: a misnomer for a clearly defined entity? *Endoscopy*. 2015 May 11. [Epub ahead of print]
- Bouma G, Münch A. Microscopic colitis. *Dig Dis*. 2015;33(2):208-14.
- Bohr J, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014 Aug 21;7:273-84.