

Mikroskopisk kolit – en overset diagnose? – en sekundærpublikation

Overlæge Ole Haagen Nielsen, 1. reservelæge Ben Vainer & professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Amtssygehuset i Herlev,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C og Patologiafdelingen, og
Odense Universitetshospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Resumé

Mikroskopisk kolit består af kollagen kolit og lymfocytær kolit, og begge tilstande karakteriseres ved vedvarende, vandig diaré uden blodtilblanding, en normalt udseende slimhinde undersøgt ved kolonoskopi og normale radiologiske forhold. De histopatologiske forandringer er imidlertid forholdsvis specifikke. Mikroskopisk kolit har indtil for nylig været betragtet som en relativ sjælden tilstand, men i to nyligt publicerede epidemiologiske studier på regionale materialer fra Örebro og Olmsted County i Minnesota er det vist, at incidensen er langt højere end tidligere antaget, og diagnosen bør overvejes hos især ældre kvinder med de nævnte symptomer.

Diagnosen mikroskopisk kolit omfatter de to tilstande: kollagen kolit og lymfocytær kolit, som klinisk er karakteriseret ved vedvarende, vandig diaré uden blodtilblanding og ved en normalt udseende tarmmucosa undersøgt ved koloskopi samt normale radiologiske forhold [1]. Derimod er de histopatologiske forandringer forholdsvis specifikke. Sygdommen har indtil for nylig været betragtet som relativ sjælden.

Ætiologi og patogenese

Årsagen til mikroskopisk kolit er ukendt. Det menes, at sygdommen opstår som følge af et dysreguleret immunologisk respons på luminale eller epitheliale antigener, men det er ikke lykkedes at finde den tilgrundliggende defekt. Også galdesyrer, toksiner, infektiøse agenser og forskellige medikamenter, herunder nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og syrepumpehæmmere, er uden held blevet undersøgt. Prævalensen af visse autoimmune tilstande, bl.a. reumatoid arthritis, hypertyroidisme, diabetes mellitus, sklerodermi og cøliaki, er øget ved mikroskopisk kolit, og man har derfor uden held forsøgt at identificere en relation til bestemte vævstypeantigener eller surrogatmarkører i serum, der kunne være med til at identificere patienter med mikroskopisk kolit [2, 3].

Ved både kollagen kolit og ved lymfocytær kolit er fæcesvolumen på 500-750 g i døgnet med elektrolytindhold som ved sekretorisk diaré, og volumen synes at være relateret til intensiteten af inflammationen i lamina propria [4].

Epidemiologi

I to nyligt publicerede studier fra henholdsvis Örebro, Sverige, [5] og Olmsted County, Minnesota, USA, [6] rapporteres der om en stor øgning i incidensen af mikroskopisk kolit over de seneste to årtier. Den svenske undersøgelse, som omfattede 1.028 patienter med ublodige diaré, viste, at 97 (9,5%) opfyldte de diagnostiske kriterier for mikroskopisk kolit (51 med kollagen kolit og 46 med lymfocytær kolit). Medianalderen var henholdsvis 64 år for kollagen kolit og 59 år for lymfocytær kolit med en overhyppighed blandt kvinder, m/k-ratio: 7,5:1 for kollagen kolit og 2,1:1 for lymfocytær kolit. Fra perioden 1993-1995 til 1996-1998 var incidensen for kollagen kolit steget fra 3,7 til $6,1 \times 10^5$, og for lymfocytær kolit var incidensen steget fra 3,1 til $5,7 \times 10^5$ [5]. I det amerikanske materiale fandtes lignende tal, idet incidensen (pr. 10^5) af mikroskopisk kolit var steget fra 0,8 i perioden 1985-1989 til 2,6 i 1990-1993, 10,3 i 1994-1997 og 19,1 i 1998-2001 [6].

Diagnostiske kriterier

De patologiske forandringer for kollagen kolit og lymfocytær kolit er ikke patognomiske, men kan ses ved en række andre inflammatoriske tilstande i colon (**Tablet 1**). Såfremt de karakteristiske kliniske fund er til stede, og hvis koloskopien viser normale eller tilnærmelsesvist normale forhold, kan diagnosen dog stilles med forholdsvis stor sikkerhed.

Ved både kollagen og lymfocytær kolit infiltrerer et betydeligt antal CD8⁺ T-lymfocytter epitelet og overstiger 20%

Tablet 1. De karakteristiske forandringer ved kollagen kolit og lymfocytær kolit, sammenholdt med forandringerne ved de andre kroniske, inflammatoriske tarmsygdomme og ved uspecifik kronisk inflammation.

	Mikroskopisk kolit		Ulcerøs kolit	Crohns sygdom	Uspecifik inflammation
	kollagen kolit	lymfocytær kolit			
Lamina propria-inflammation . . .	+	+	+	+	+
Intraepitelial lymfocytose . . .	+	+	-	-	-
Fortykket kollagen bånd	+	-	-	-	-
Kryptitis ^a	-	-	+	+	-
Kryptabscesser . . .	-	-	+	+	-
Transmurale inflammation . . .	-	-	-	+	-
Granulomer	-	-	-	+	-
Bægercelletab	-	-	+	-	-
Abnorm kryptarkitektur . .	-	-	+	-	-
Fibrose	-	-	-	+	-

a) Infiltration af neutrofile granulocytter i kryptepitelet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

af overfladecellerne. Herudover ses et varierende inflammatorisk infiltrat i lamina propria, bestående af CD8⁺ T-celler, eosinofile og neutrofile granulocytter samt mastceller. Et fortykket, diffust kollagenbånd lejret lige under overfladeepitelet er nødvendigt for at stille diagnosen kollagen kolit. De fleste eksperter er enige om, at tykkelsen af dette bånd i velorienterede biopsier skal være mindst 10 µm (den normale basal-membran er 3 µm tyk), men man skal være opmærksom på fejlvurdering af tangentielt skårede basalmembraner. Sekundære forandringer såsom mucindepletering og mucosaatrofi kan ses, mens abnorm kryptarkitektur derimod ikke findes ved kollagen kolit. I øvrigt bør andre årsager til colitis, herunder colitis ulcerosa, Crohns sygdom, infektioner, divertikel-sygdom og amyloidose, udelukkes gennem grundige kliniske og parakliniske undersøgelser og en omhyggelig histopatologisk vurdering.

Behandling

Spontanremissionen ved mikroskopisk kolit er høj, og kun få kontrollerede studier er hidtil blevet udført på kollagen kolit-patienter, mens der ikke foreligger kontrollerede studier over behandling ved lymfocytær kolit. Derfor er behandlingen fortsat overvejende empirisk. En relevant terapeutisk angrebsvinkel er eliminering af indtagelse af stoffer, der kan stimulere tarmens sekretion som f.eks. koffein og NSAID-præparater, hvorpå 5-aminosalicylsyre i standarddosering for kronisk inflammatorisk tarmsygdom eventuelt kan forsøges. I et Cochrane-review [7], som i 2003 blev gennemgået i Ugeskrift for Læger, kom man frem til den konklusion, at budesonid (9 mg i døgnet) samt vismut subsalicylat (ikke markedsført i Danmark) er effektivt ved den initiale behandling af kollagen kolit (dvs. de første otte uger efter diagnosticering). Imidlertid mangler der kontrollerede og valide studier, hvori man fokuserer på remissionsbevarende langtidsbehandling af mikroskopisk kolit og på behandling af nydiagnosticeret lymfocytær kolit.

Prognose

Mikroskopisk kolit har et benignt forløb, selv om patienterne ofte i perioder er invaliderede. Tilstanden svinger mellem aktive og inaktive faser, ligesom det ses ved de øvrige kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. I enkelte tilfælde er mikroskopisk kolit beskrevet at udvikle sig til colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, men det er omdiskuteret, hvorvidt dette i virkeligheden skyldes en fejlagtig primærdiagnose eller variationer i histopatologien ved mikroskopisk kolit. Cancerrisikoen, inklusive risikoen for kolorektal cancer, og mortaliteten er som i baggrundsbefolkningen [8].

Hvordan stilles diagnosen?

Den øgede incidens af mikroskopisk kolit kan delvist skyldes ændrede diagnostiske kriterier og en øget opmærksomhed

på sygdommen. Symptomerne på mikroskopisk kolit er ofte invaliderende, og den nuværende behandling er langtfra optimal. Da nye behandlinger således er nødvendige, er det vigtigt at identificere så mange tilfælde som muligt, dels ved at øge klinikerens opmærksomhed på tilstanden, dels ved i tilfælde af karakteristiske symptomer uden koloskopiske forandringer at udtage biopsimateriale til histopatologisk undersøgelse. Det er også vigtigt at tage biopsier fra forskellige segmenter af colon, idet tætheden af infiltrationen med intraepiteliale lymfocytter og aflejringer af kollagen varierer. Involvering af venstre colonhalvdel er mindre hyppig end involvering af højre, og i biopsier fra venstre colonhalvdel alene overses ca. 10% af alle tilfælde [9]. Det anbefales derfor, at skopøren også tager biopsier fra colon transversum eller colon ascendens.

Konklusion

Patologens rolle ved diagnosticeringen af mikroskopisk kolit er tydeliggjort i det nyligt publicerede svenske materiale, hvori der også er fokuseret på besværlighederne med at nå frem til den rette diagnose. Ved at sammenholde de histologiske fund med den kliniske anamnese og symptomerne vil patologen i langt de fleste tilfælde kunne stille diagnosen, men det er essentielt, at skopøren husker at tage biopsier, også hvis alt ser »normalt« ud, og at der på rekvitionen påføres relevante kliniske informationer, f.eks. »voluminøse vandige og ublodige diaréer« og »normalt udseende colonslimhinde«.

Korrespondance: Ole Haagen Nielsen, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: ohn@dadlnet.dk

Antaget: 29. november 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in *The Lancet* 2004;364:2055-7.

Litteratur

1. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ et al. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:795-802.
2. Loftus EV. Microscopic colitis: epidemiology and treatment. *Am J Gastroenterol* 2003;98(suppl 12):S31-6.
3. Tremaine WJ. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2000;80:245-9.
4. Bo-Linn GW, Vendrell DD, Lee E et al. An evaluation of the significance of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea. *J Clin Invest* 1985;75:1559-69.
5. Olesen M, Eriksson S, Bohr J et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. *Gut* 2004;53:346-50.
6. Pardi DS, Smyrk TC, Kammer P et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2004;126(suppl 2):A124.
7. Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus JA et al. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflam Bowel Dis* 1999;5:40-3.
9. Goldstein NS, Gyorfai T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis: patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1075-81.

Selvrapporteret stress og risiko for apopleksi – en sekundærpublikation

Østerbroundersøgelsen

Læge Thomas C. Truelsen, bac.scient.san.publ. Naja R. Nielsen, professor Gudrun Boysen & forskningsprofessor Morten N. Grønbæk

H:S Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling, og Statens Institut for Folkesundhed, Center for Alkoholforskning

Resumé

Introduktion: Stress er hyppigt nævnt som en risikofaktor for apopleksi. Evidensen herfor er uafklaret, og i dette studie har vi analyseret relationen mellem selvrapporteret forekomst og intensitet af stress og risikoen for apopleksi.

Materiale og metoder: Vi analyserede data fra 2. Østerbroundersøgelse (1981-1983) med Cox-regressionsmodel efter en gennemsnitlig followuptid på 13 år. I alt 5.604 mænd og 6.970 kvinder blev inkluderet, af disse blev 929 ramt af førstegangs-apopleksi. I alt 207 (22%) døde inden for 28 dage efter symptomdebut. Stressforekomst blev inddelt i følgende kategorier; aldrig/næsten aldrig, månedlig, ugentlig og daglig. Intensiteten af stress blev inddelt i; ingen, let, moderat og høj.

Resultater: Personer med høj stressintensitet havde en næsten fordoblet risiko for fatal apopleksi i forhold til personer, som ikke var stressede (relativ risiko (RR) 1,89; 95% konfidensinterval (CI) 1,11-3,21). Ugentlig stress var relateret til en RR på 1,49 (95% CI 1,00-2,23). Der var ingen signifikant relation mellem stress og risikoen for ikkefatal apopleksi. Selvoplevet stress var relateret til en øget forekomst af risikofaktorer.

Diskussion: Selvrapporteret høj stressintensitet og ugentlig stress var relateret til en højere risiko for fatal apopleksi i forhold til ingen stress. Nærværende data indikerer, at selvrapporteret stress er relateret til en øget forekomst af kendte og ofte modificerbare risikofaktorer for apopleksi.

I befolkningsundersøgelser om kendskab til risikofaktorer for apopleksi er stress en af de hyppigst nævnte, ofte før rygning og forhøjet blodtryk [1-5]. Den eksisterende litteratur vedrørende stress og risikoen for apopleksi er dog inkonklusiv [6-9]. Der er forskellige mulige biologiske mekanismer, hvormed psykologisk stress kan øge risikoen for apopleksi. En er relateret til den mulige effekt på det vaskulære system, f.eks. via blodtrykket og forekomsten af aterosklerotiske forandringer [10, 11]. En anden mulighed er stressrelateret adfærd, hvor rygning, fysisk aktivitet og alkoholforbrug kan have indflydelse, eller socioøkonomisk status [12].

I dette studie er data om intensiteten og hyppigheden af selvrapporteret stress fra mænd og kvinder, der har deltaget i Østerbroundersøgelsen (ØBUS), blevet analyseret for alle apopleksier, nonfatale apopleksier og fatale apopleksier. Som en

del af analyserne indgår der også en sammenligning af risikofaktorprofiler i de forskellige stressgrupper.

Materiale og metoder

Population

I 1976 påbegyndte man det prospektive observationsstudie ØBUS, hvor 19.698 personer bosiddende på Østerbro og Nørrebro i København blev inviteret til at deltage. I 1981-1983 og 1991-1994 blev der foretaget opfølgende undersøgelser. Responsraten ved de tre undersøgelser var på 70%, 67% og 60%. I nærværende studie er der anvendt data fra 12.698 personer der deltog i den anden undersøgelse med followuptid indtil 1997. En detaljeret beskrivelse af ØBUS er tidligere blevet publiceret [13].

Selvrapporteret stress

Deltagerne blev spurgt om deres stressniveau i form af spørgsmål om intensitet og hyppighed. Der var fire svarmuligheder: aldrig/næsten aldrig stresset, eller hvis stresset, let, moderat eller høj intensitet. Deltagerne blev også bedt om at angive deres stresshyppighed i følgende fire mulige kategorier: aldrig/næsten aldrig, og hvis stresset, om de var det månedlig, ugentlig eller daglig.

Kovariater

Køn, rygning (aldrigrygere, eksrygere eller rygere af 1-14, 15-24 eller >24 g tobak daglig), *body mass index* (BMI) (<20, 20-24, 25-29 eller ≥30 kg pr. m²), fysisk aktivitet i fritiden (passiv, eller let fysisk aktivitet <2 timer ugentlig, let fysisk aktivitet 2-4 timer ugentlig, let fysisk aktivitet >4 timer ugentlig, mere anstrengende fysisk aktivitet 2-4 timer ugentlig og anstrengende fysisk aktivitet >4 timer ugentlig), systolisk blodtryk, antihypertensiv behandling (ja/nej), ugentligt alkoholforbrug; forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) [14]; myokardieinfarkt (ja/nej), diabetes mellitus (ja/nej) og varighed af uddannelse (<8 år, 8-11 år, ≥12 år).

Identifikation og validering af apopleksitilfælde

Identifikation af mulige apopleksitilfælde blev indhentet via Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret med anvendelse af ICD 8. udgave, kode 430-438, og ICD 10. udgave, kode 160-169 og G45. For alle med disse diagnoser blev der indhentet udskrivningskort eller journalkopier. Mulige tilfælde blev diagnosticeret i overensstemmelse med WHO's definition af apopleksi: pludselig indtræden af fokale (eller globale) neurologiske symptomer af mere end 24 timers varig-