

Çocukluk Çağında Mikroskopik Kolite Yaklaşım

Çocukluk Çağında Mikroskopik Kolite Yaklaşım

Nafiye Urgancı

Şişli Hamidiye Etfal Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Pediatrik Gastroenteroloji

ÖZ

Mikroskopik Kolit; kronik sulu ishal, normal endoskopik ve histopatolojik bulgular ile karakterize inflamatuvar değişiklikler gösteren nadir bir barsak hastalığıdır. Kronik diarenin sık görülen bir nedenidir. Kollajenöz kolit ve lenfositik kolit (LK) olmak üzere iki subtipi mevcuttur. Klinik ve histopatolojik özellikleri benzer olan bu tiplerinin birbirinden ayrı hastalık mı, yoksa aynı hastalığın farklı fenotipleri mi olduğu halen bilinmemektedir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte; genetik, otoimmünite, luminal bir antijene karşı (gıda, mikroorganizma vs) immunolojik veya inflamatuvar reaksiyon, ilaçlar, bakteriyel infeksiyon ve toksinleri, safra asitleri ve safra asit malabsorbsiyon, bozulmuş sıvı ve elektrolit emilimi ve salınımı, kollajen sentez-degradasyon (parçalanma) dengesi ve nitrik oksit öne sürülen başlıca mekanizmalardır. Erişkin yaş grubunda sıklıkla altıncı ve yedinci dekatlarda daha fazla olmakla birlikte çocuk yaş grubu dahil her yaş grubunda giderek arttığı bildirilmektedir. Çocukluk çağında MK'in sıklığı bilinmemektedir. Klinik bulguları nonspesifik olup ikisinde de kronik veya tekrarlayan sulu, kansız, dehidratasyona neden olmayan şiddetli, gecede olabilen ishal, karın ağrısı, kramplar, kilo kaybı ve fekal inkontinans görülür. Rutin laboratuvar incelemeler genellikle yardımcı değildir Tanı çoğu zaman klinik belirtiler varlığında, alınan biyopsilerle histolojik olarak konulabilmektedir. Bu amaçla çıkan ve sigmoid kolondan biyopsi alınmalıdır. Ayırıcı tanıda, ilaca bağlı mikroskopik kolit ve çölyak hastalığı mutlaka ekarte edilmelidir. Tedavisinde fazla kontrollü çalışma yoktur. En fazla çalışılan ilaç budesoniddir. Hafif vakalarda anti-diareikler genellikle yeterli olmaktadır. Genel olarak MKin uzun süreli izlem sonucunda prognoz oldukça iyidir.

Anahtar Kelimeler: Mikroskopik kolit, Kollajenöz kolit, lenfositik kolit, çocukluk çağı

SUMMARY

Microscopic colitis (MC), is a rare disorder characterised by chronic watery diarrhea, normal endoscopic and histopathological findings and inflammatory changes. MC is one of the most frequent causes of chronic diarrhea. MC is divided into two subgroups; collagenous colitis and lymphocytic colitis. It is still unclear, if these subgroups are the same disease with similar clinical and histopathological characteristics or they are different phenotypes of the same disease. Although etiology is unknown, proposed mechanisms of MC are genetics, autoimmunity, immunological or inflammatory reactions to a luminal antigen (food, microorganisms vs), drugs, bacterial infections and toxins, malabsorption of bile acids and bile, defective absorption of fluid and electrolytes, equilibrium of collagen synthesis and degradation and nitric oxide. The prevalence is higher among adults, especially 6th and 7th decades of life, but increasing in every age group including childhood. MC has nonspecific signs such as chronic, recurrent, watery, nonbloody diarrhea which does not cause dehydration, abdominal pain, weight loss, fecal incontinence. The laboratory examinations are usually not helpful. The diagnosis is made on the basis of clinical signs and histopathological examinations of biopsy specimens taken from ascendent colon and sigmoid colon. Microscopic colitis caused by drugs and celiac disease should be excluded in the differential diagnosis of the disease. There are not enough well-controlled studies about the treatment of MC. Budesonid is the most studied drug. Anti-diarrheals are usually efficient in mild forms of MC. The long-term prognosis is fairly well.

Keywords: Microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, childhood

Giriş

Mikroskopik kolit (MK) , son yıllarda kansız, kronik sulu ishal, normal endoskopik veya radyolojik bulguların yanı sıra histopatolojik olarak kronik mukozal inflamasyon ile karakterize oldukça nadir inflamatuvar barsak hastalığı olarak tanımlanmaktadır.(1,2). Mikroskopik kolit terimi, ilk kez 1980’de sebebi bilinmeyen kronik ishali olan hastaların bir grubunda tanımlanmıştır (3). Spesifik (Kollejenöz kolit (KK), Lenfositik kolit (LK), Hafif idiyopatik inflamatuvar barsak hastalığı, (Crohn ve Ülseratif kolit gibi), Eozinofilik (allerjik) kolit, Kronik iskemik kolit, Enfeksiyöz kolit, Nonsteroidal anti-inflammatuvar (NSAİ) ilaç ilişkili kolitler gibi pekçok hastalığın tanımında da kullanılmıştır (4,5). Bununla birlikte günümüzde Mikroskopik kolit terimi, kollajenöz kolit ve lenfositik kolit (LK) subtiplerini içermektedir (6,7). Kollajenöz kolit (KK) terimi ilk kez 1976’da kolonik mukozada subepitelial kollajen bandı >10 mikron, lamina propria minimal kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sulu ishali olan hastalarda tanımlanmıştır (8). Lenfositik Kolit ise 1989 yılında Lazenby ve ark’ları tarafından mikroskopik bulguları kollojenöz kolite benzeyen, kolonda kollajen bandında kalınlaşma olmayan ve normal kripta yapısına karşın intraepitelial lenfosit (> 20 intraepitelial lenfosit /100 kolon hücresi) artışı olan olgularda tanımlanmıştır (9,10). Bu iki durum benzer gastrointestinal semptomlara ve histopatolojik anormalliklere sahip olsalar da, kendi aralarında klinik ve histolojik farklılıklara sahip olduklarından farklı hastalıklar mı yoksa aynı hastalığın farklı evreler mi olduğu tartışılmaktadır.

Epidemiyoloji:

Kronik ishali erişkinlerde MK sıklığının %4-13 olduğu, son yıllarda %20 lere çıktığı bildirilmektedir (11,12). Avrupa ve kuzey Amerika’da KK ‘nın insidansı 0.6-5.2/100 000 . LK ‘nın insidansı 3.7-5.5/100 000 olarak bildirilmiştir (2,12,13). Ülkemizde kronik ishali erişkinlerde yapılan çalışmada MK sıklığı %10, bunun %9’unun LK, %2.5’nin KK olduğu saptanmıştır (14). Mikroskopik kolit sıklığı erişkin yaş grubunda sıklıkla altıncı ve yedinci dekatlarda daha fazla olmakla birlikte çocuk yaş grubu dahil her yaşta görülmektedir (9,14-17). Çocukluk çağında MK’in sıklığı bilinmemekle birlikte literatürde değişik yaşlarda olgu bildirimleri ve hatta (18-27). en küçük 2 yaşında bir olguda bildirilmiştir (28). Kollajenöz kolit kadınlarda (kadın/ erkek oranı 2.4/1 ile 6/1) daha fazla görülmekle birlikte lenfositik kolitte cinsiyet farkının olmadığı bildirilmektedir (1,2,11,15).

Etiyopatogenez:

Mikroskopik kolitin esas sebebi bilinmemektedir. Multifaktöryel olduğu ileri sürülmektedir. Günümüzde kişisel yatkınlığı olanlarda çeşitli mukozal hasara karşı anormal immunolojik reaksiyon sorumlu tutulmakla birlikte; genetik, otoimmunité, luminal bir antijene karşı (gıda, mikroorganizma vs) immunolojik veya inflamatuvar reaksiyon, ilaçlar, bakteriyel infeksiyon ve toksinleri, safra asitleri ve safra asit malabsorbsiyon, bozulmuş sıvı ve elektrolit emilimi ve salınımı, kollajen sentez-degradasyon (parçalanma) dengesi ve nitrik oksit öne sürülen başlıca mekanizmalardır (15, 29,32) .

1-Genetik: Mikroskopik kolitin genetik olup olmadığı bilinmemekle birlikte az sayıda literatürde ailesel olduğu bildirilmek ancak bunların genetik mi yoksa raslantısal birliktelik mi olduğu net açıklanamamaktadır (12,17,29). Mikroskopik kolitin HLA_DQ2 ve DQ1-3 ile ilişkili olduğu gösterilmiş iken son yıllarda kontrol grubuna göre daha fazla oranda HLA-DR3 –DQ2 haplotipi ile TNF 2 allel taşıyıcısı arasında bağlantı olduğu ancak bunun çöliak hastalığı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (31,32). Kollajenöz kolit ile matriksmetaloproteaz (MMP)9 gen çeşitleri arasında da bir ilişki olabileceği bildirilmektedir (33). Ancak NOD2/CARD15 polimorfizmi ile ilişki bulunamamıştır (34).

2-Otoimmünite: Mikroskopik kolitli olguların yaklaşık %30-50 sinde otoimmün hastalıklar (Çöliak hastalığı, tiroidit, Tip-1 Diabetes mellitus, romatoid artrit, psöriazis, sögren's sendrom, fibromiyalji, CREST sendromu) ve immün yetersizlik birlikte görülmektedir (1,12, 15,16, 17, 24). Çocuk ve erişkinlerde LK ile Çöliak hastalığı birlikteliği %2-15, Diabetes Mellitus ile %8.3-13.5 olarak belirtilmiştir (15). Kollajenöz kolitli çocuk olguların çok azında crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit, otizm ve juvenil skleroderma birlikteliği gösterilmiştir (19,35,36)

Mikroskopik kolit ile ilgili otoimmün belirteç bulunmamakla birlikte antinükleer antikor, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor, antiigliadin antikor pozitifliği ve İmmungloblin M düzeyinde artış saptanabilir Tedaviye yanıtız MK olgularında çöliak hastalığı başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar düşünölmelidir (1,12, 16, 17).

3-Luminal faktörler: Besinsel antijenler, ilaçlar, safra tuzları ve bakteriyal ürünler ve toksinlerin duyarlı kişilerde mukozal inflamasyona, intraluminal cevap olarak da intraepitelyal T lenfosit sayısında artışa yolaçtığı gösterilmiştir Bu teori fekal akımın diversiyonu sonrası klinik ve histopatolojik düzelme ile desteklenmiştir. İleostomi kapandıktan sonra klinik ve histopatolojik bulguların tekrarlaması fekal içeriğin sitotoksik olduğunu düşöndürmektedir (1,29).

4-İlaçlar: İlaçlar ve onları metabolitleri ya doğrudan farmakolojik etkileri yada idiyosenkrazik aşırı duyarlılık reaksiyonu ile veya da kolon florasını değiştirerek dolaylı olarak kolon mukozasında hasara neden olurlar (19). Pek çok ilaç MK'in patogezinden sorumludur. Aspirin başta olmak üzere NSAİ'ler, proton pompa inhibitörleri (PPI)(lansaprazol,omeprazol, esomeprazol), ranitidin, selektif seratonin tekrar alım inhibitörleri (SSRI), ticlopidin, carbazapemin, acorbose, statinler, cyclo 3 fort, setralin, flutamid, lisinopril, madopar, oxetorone, paroksetin, simvastadin ve tardiferon Lenfositik kolite neden olurken, NSAİ'lar, lansaprazol ve simetidini ise kollajenöz kolite yol açmaktadır (1,2,12,15-17,29). Literatürde uzun süre NSAİ kullanımı sonrası kolonik mukozal permeabilite artma ve lamina propria'ya giren lüminal antijenlerin inflamasyonu başlatması sonrası %34-71 oranında kollajenöz kolit oluştuğu ve ilacın sonlandırılması ile klinik ve histolojik iyileşmenin gözlendiği ileri sürölmektedir. Buna karşın ilacın kullanımı ile KK ve LK arasında ilişkisinin olmadığı da bildirilmektedir (1,2,16,17).

5-Bakteriyal infeksiyon ve toksinleri: Ani başlayan karın ağrısı, ishal olgularında infeksiyöz nedenler düşünölmelidir. Camfilobakter jejuni, Clostridium difficile ve Yersinia enterocolitica infeksiyonunun MK

ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda kültürde üreme olmamaktadır (1,2,29).

6-Safra asitleri ve safra asit malabsorbsiyon: Safra asitleri MK'in patogenezinde endojen luminal faktör olarak rol oynar. MK 'de oluşan ileal villus atrofi, inflamasyon, ve kollajen depolanması safra asit malabsorbsiyonunun (SAM) olası mekanizmalarıdır. Kollajnoz kolitli olguların %27-44'ünde , LK'li olguların ise %9-60'ında SAM görülmektedir. Mikroskopik kolitli olgularda safra asit malabsorbsiyonunun olması olgularda ishalin daha da ağır seyretmesine yolaçmaktadır. Safra asit emilim bozukluğunun gösterilmesi safra asit bağlayıcı reçinelerin tedavide kullanılmasına neden olmuştur (1,17).

7-Bozulmuş sıvı ve elektrolit emilimi ve salınımı: Mikroskopik kolitte ishal sekretuar veya osmotiktir. İshalin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Kollajnoz kolitte ishal, epitel hücre hasarı, lamina propriadaki inflamasyon ve emilime engel olan kollajen tabakanın kalınlaşması sonucu Na ve Cl emiliminin azalması ve artmış Cl sekresyonundan dolayı oluşmaktadır. Ayrıca, occludin ve claudin-4 gibi sıkı bağlantı moleküllerinin bozulması da sekretuar ishale neden olmaktadır (37,38). İshalin ciddiyetinin kollajen bandın kalınlığı ile değil lamina propriadaki inflamasyonun yoğunluğu ile ilişkili olduğu ve ishal oluşumunda inflamasyonun daha etkili olduğu gösterilmektedir. Klinik gözlemlerde açlıkta osmotik ishalin azaldığı da gösterilmiştir (37).

8-Kollajen sentez- degradasyon dengesi: Normal kolonik histolojide kolonda subepitelyal alanda tip IV kollojen bulunmaktadır. Kollajnoz kolitte ise bu kollajen tabaka tip III ve fibronektin karışımından oluşurken, subepitelyal kollajen bandının sadece tip IV kollajen içerebileceği de gösterilmiştir . Kollajnoz kolitteki aşırı kollogen birikmesinin sebebi belli olmamakla birlikte perikriptal fibroblast kılıfında üretilen kollojenin yapımı, yapısı, yıkımı ve epitel ile lamina propria arasındaki yüzeyde lokalize olan subepitelyal myelofibroblast artışı sorumlu olmaktadır (39).

9-Nitrik oksit (NO): Mikroskopik kolit'te NO rolü belli değildir. Uyarılabilir nitrik oksit sentetazın kolon epitelinde aşırı artmasının KK ishal patofizyolojisinde rol oynadığı ve budenozid tedavisi ile İNOS mRNA düzeyinde belirgin azalma ile birlikte klinik ve histopatolojik iyileşme olduğu belirtilmektedir (40)

Klinik Bulgular:

Kollajnoz Kolit ve LK klinik bulguları nonspesifik olup benzerdir. Her ikisinde de kronik veya tekrarlayan sulu, kansız, dehidratasyona neden olmayan şiddetli, gecede olabilen ishal, karın ağrısı, kramplar, kilo kaybı ve fekal inkontinans görülür. İshal sayısı 8 kez/gün iken bazı olgularda 30 kez/gün olabilir. İshal aralıklı veya tipik olarak haftalar ve aylarca süren devamlı bir ishal şeklinde olabilir. Hayat kalitesi ishalin miktarı ve fekal inkontinas nedeni ile etkilenmiştir (12,15, 23-26,35). Ani başlangıçlı ishaller infeksiyöz ishalleri taklit edebilir (11). Klinik seyir sıklıkla kronik, tekrarlayıcı ve selimdir. Bazı hafif yakınması olan olgular irritabl barsak sendromu ile karışabilir (41). Ciddi komplikasyon nadirdir ancak spontan veya kolonoskopi sırasında perforasyon bildirilmiştir (42). Kolorektal kanser riski yoktur. Ancak sigara içen kadınlarda akciğer ve lenfoma riski olabillir (12)

Laboratuvar:

Mikroskopik kolitte kan ve gaita incelemeleri sıklıkla normal ve nonspesifiktir. Sedimentasyonda, CRP'de hafif artma, hafif anemi, eozinofili, vitamin B 12 seviyesinde düşüklük ve hipoalbuminemi saptanabilir (12,15, 35). Fekal kalprotektinde hafif artış veya azalma, laktoferritin, fekal eozinofil protein X, fekal eozinofilik katyonik proteinde artma saptanabilir. Olguların %55'ünde fekal lökosit tespit edilmiştir Bazı olgularda hafif steatore (günlük fekal yağ oranı 6-10 gr/gün arasındadır) de bulunabilir. Kollojenöz kolit'li olgularda Kromogranin A ve B ve sekretonörin'de artış,(12), Antinükleer antikor (%50), perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (%4), Romatoid faktör pozitif ve kompleman C3, C4' te artma saptanabilir (12,35).

Görüntüleme:

Mikroskopik Kolit'te radyolojik ve kolonoskopik inceleme genellikle normaldir. Kolonoskopide eritem, ödem ve anormal vasküler değişiklik gibi minör ve non-spesifik anormallikler görülebilir. Kolonoskopide "kedi tırmığı kolon" diye tanımlanan kolon yırtıkları gözlenmesi perforasyon riskini göstermektedir (12).

Histopatolojik inceleme:

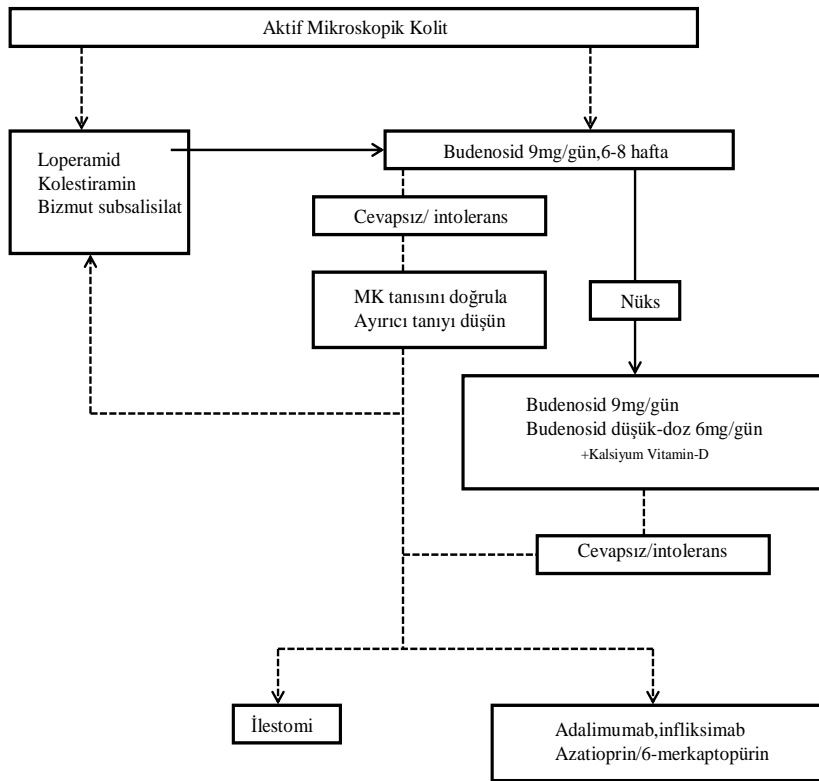
Lenfositik Kolit'te biyopside yüzey epitel hasarı normal veya normale yakın kript yapısı ve lamina propriada kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte 100 epitel hücrenin 20'sinden fazlasında lenfositler bulunmaktadır. Kollojenöz Kolitde intaeptelyal lenfosit artışı belirgin değildir. Ancak en önemli histolojik bulgu anormal olarak kalınlaşmış subepitelyal kollojen bandın 10 mikron'dan fazla (normalde >3 mikro) bulunmasıdır. Tanı için rektosigmoid biyopsi yeterli değildir. Lenfositik Kolit' te sağ kolonda lenfosit infiltrasyonu daha belirgindir. Kollojenöz Kolit 'de kollojen band kalınlığı düzenli değildir, her bölge aynı oranda tutulmaz, sağ ve transvers kolonda daha kalın rektosigmoid bölgede daha incedir (12).

Tedavi:

Tedaviye yönelik tek bir ilaç yoktur ve genellikle empiriktir Tedavide amaç; hastanın yaşam kalitesini ve semptomların iyileşmesini sağlamaktır. Ancak histolojik iyileşmenin olup olmadığı belli değildir. Tedaviye başlamadan önce hastalığa neden olan ilaçlar kesilmeli ve diyet verilmeli, çöliak gibi malabsorpsiyon bulguları varsa malabsorpsiyona yol açan hastalıklar araştırılmalıdır. Hastalığın değişken klinik seyri, yüksek spontan remisyon ve tedavi sonrası remisyon girme özelliğinden dolayı tedavi seçimi hastalığın ciddiyetine göre seçilmelidir. Tedavide antidiyaretikler, kolestiramin, budesonid, prednizolon. aminosalisilatlar, bismut Subsalsilat, antibiyotik-probiyotik- Boswellia serrata ekstraktı ve immunsupresif uygulanmaktadır (12,15, 23-27, 43-45).

Mikroskopik kolitte tedavi klinik ve kişisel cevaba göre Avrupa MK grubunun ([http:// www.emcg-ibd.eu](http://www.emcg-ibd.eu)) önerdiği algoritmaya göre uygulanmaktadır (Sekil -1) (12). Etkinliği randomize plasebo kontrollü çalışmalarda kullanılsada lopermid veya kolestiramin hafif MK de sıklıkla önerilen ilk basamak tedavisidir. (1,15, 17). Budesonid Prednizolona göre MK tedavisinde en güçlü kanıtı sahip,

klirik bulguların iyileşmesi ve hayat kalitesinin artmasında oldukça etkili bir kortikosteroiddir (15,24, 26,27, 44). Çocukluk çağı MK olgularında mesalazin ve Bismut Subsalisilat ile iyi yanıt alındığı bildirilmektedir (15,45). Metronidazol, Lactobasillus acidophilus LA-5 ve Bifidobacterium animalis subpp, lactis BB12 (AB-cap-10) gibi probiyotikler ile yeterli klinik yanıt sağlanamamıştır (26,46). Budenosid veya diğer tedavilere yanıtız veya steroide dirençli hastalarda azatiopurin,6-merkaptopurin kullanılabilir ancak yeterli veri yoktur (14,24,39). Son yıllarda infliximab veya adalimumabın seçilmiş olgularda kullanılabileceği önerilmektedir (48,49). Steroide dirençli olguların sıklığı bilinmemekle birlikte %1.3 olduğu tahmin edilmektedir (49).



Şekil-1 Avrupa Mikroskopik Kolit grubunun önerdiği Mikroskopik tedavi yaklaşım algoritması.
Bohr J et al. Clinical and Experimental Gastroenterology .2014

Cerrahi tedavi: Medikal tedavi ile iyi sonuç elde edilemeyen veya hiç bir tedaviye cevap vermeyen ciddi olgularda düşünölmelidir. Hem diverting ileostomi, hemde subtotal kolektominin başarı ile uygulandığı bildirilmektedir (50).

Prognoz:

Genel olarak MKin uzun süreli izlem sonucunda prognoz oldukça iyidir. KK te klinik seyir; 85% aralıklı, %13 devamlı, %2 tek atak şeklinde devam eder. Uzun süreli izlemde LK li olguların %60-93, KK ‘ li olguların ise %2-92 si yıllar sonra (3,5 yıl) semptomatik olarak remisyona (günlük dışkılama sayısı <3 ve son bir haftada günlük > 1 sulu dışkılama) (17) girmektedir (16). Olguların sadece 1/3’nün ilaç kullanmaya devam ettiği belirtilmektedir (37). Klinik çalışmalarda olguların %60-80’inde idame tedavinin kesilmesinden 2-8 hafta sonra hastalığın semptomlarının tekrarladığı bildirilmektedir (56).

Lenfositik kolitli olguların %60'ında sadece bir atak olmakta ve ortalama 6 ay içinde semptomlar kaybolmaktadır (37).

Sonuç olarak; Mikroskopik kolit kronik diyarenin giderek artan bir nedenidir. Açıklanamayan ishal olgularında tüm olgular kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Mikroskopik kolitin 2 alt tipinin de klinik ve histolojik ve tedaviye verdiği yanıtlar benzerdir. Tedavi kararı verirken hastalığın ciddiyeti, semptomların seyiri, yaşam kalitesine etkileri ve önceki tedavilere verilen cevabı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviye cevapsız olgular eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar açısından değerlendirilmelidir. Hastalığın tanısında ve izlemde aktivitesini değerlendirecek göstergelere ihtiyaç vardır. Hafif semptomlu hastalarda antidiyarik tedavi oldukça faydalı olurken ciddi bulguları olan hastalarda budenosid ilk seçenek olmalıdır. Hastalığı tekrarlayan olgularda budenosid aralıklı ve düşük dozlarda devam edilmelidir. Budenosid cevapsız hastalarda immün supresif dışında alternatif bir tedavi yoktur. Hiç bir tedaviye yanıt vermeyen olgularda ise cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Kaynakça

- 1- Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology*. 2011;140: 1155–65.
- 2- Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang 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.
- 3- Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-71.
- 4- Jackson BK: Are collagenous colitis and lymphocytic colitis distinct syndromes? *Dig Dis Sci* 1995; 13: 301-11.
- 5- Zeroogian JM, Chopra S: Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 105-18.
- 6- Jessurun J, Yardley JH, Lee EL, Vendrell DD, Schiller LR, Fordtran JS. Microscopic and collagenous colitis: different names for the same condition? *Gastroenterology*. 1986;91:1583-4.
- 7- Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis cases revisited. *Gastroenterology*. 1993;105:1594-6.
- 8- Lindstrom CG: "Collagenous colitis" with watery diarrhea: a new entity? *Patbol Eur* 1976; 11: 87-9.
- 9- Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M. Collagenous and lymphocytic colitis: Evaluation of Clinical and Histological Features, Response to Treatment, and Long-term Follow-Up. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 340-7

- 10- Lazenby A, Yardley J, Gairdiello, Jessurun J, Bayless TM.. Lymphocytic (microscopic) colitis: a comparative histopathologic study, with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 19-28.
- 11- Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007;56:504–8.
- 12- Bohr J, Wickbom A, Hegedus A, Nyhlin N, Hultgren Hörnquist E, Tysk C. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;21:273-84.
- 13- 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.
- 14- Erdem L, Yildirim S, Akbayir N, Yilmaz B, Yenice N, Gultekin OS, Peker O. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2008;21:4319-23
- 15- Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:557-61.
- 16- Yen EF, Pardi DS. Review article: Microscopic colitis--lymphocytic, collagenous and 'mast cell' colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:21-32.
- 17- Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehke S; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012;6:932-45.
- 18- 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.
- 19- O’Beirne JP, Ireland A. Progression of collagenous colitis to Crohn’s disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:573–5.
- 20- Ozturk Y, Soylyu OB, Ozer E. Lymphocytic colitis in a child with nonresponsive celiac disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:393–5.
- 21- Benchimol EI, Kirsch R, Viero S, Griffiths AM. Collagenous colitis and eosinophilic gastritis in a 4-year old girl: a case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2007;96:1365–7.
- 22- Esselinckx W, Brenard R, Colin JF, Melange M. Juvenile scleroderma and collagenous colitis. The first case. *J Rheumatol* 1989;16:834–6.
- 23- Kuhn BR, Mezoff AG. Pediatric lymphocytic colitis presenting with intractable diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:579–81.
- 24- Liu X, Xiao SY, Plesec TP, Jiang W, Goldblum JR, Lazenby AJ. Collagenous colitis in children and adolescents: study of 7 cases and literature review. *Mod Pathol* 2013;26:881–7.

- 25- Singh P, Das P, Jain AK, Mathan M, Mathur M, Bhat AS, Varma S, Chaturvedi MK, Gupta SD, Bhatnagar S. Microscopic colitis in children with chronic diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:240-4.
- 26- El-Matary W, Girgis S, Huynh H, Turner J, Diederichs B. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1996-2001.
- 27- Vanderhoof JA, Goble K, Young RJ. Collagenous colitis in a 4-year-old child: response to budesonide *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:688.
- 28- Najarian RM, Hait EJ, Leichtner AM, Glickman JN, Antonioli DA, Goldsmith JD. Clinical significance of colonic intraepithelial lymphocytosis in a pediatric population. *Mod Pathol.* 2009;22:13-20.
- 29- Löfberg R. Microscopic and Collagenous colitis. *Evidence-based gastroenterology and Child health.* Ed: John WD McDonald, Andrew K Burroughs, Brian G Feagan, second ed, 2002;pp 221-9
- 30- Järnerot G, Hertervig E, Grännö C, Thorhallsson E, Eriksson S, Tysk C et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:959–62.
- 31- Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, 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.
- 32- Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Ilonen J, Karttunen RA. Human leucocyte antigen and TNF α polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:276–82.
- 33- Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehke S. Allelic variation of the matrix metalloproteinase-9 gene is associated with collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 2295–8.
- 34- Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehke S. NOD2/CARD15 gene polymorphisms are not associated with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:425–8.
- 35- Camarero Salces C, Enes Romero P, Redondo C, Rizo Pascual JM, Roy Ariño G. Collagenous colitis and collagenous gastritis in a 9 year old girl: a case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011;74:468-74.
- 36- Chen B, Girgis S, El-Matary W. Childhood autism and eosinophilic colitis. *Digestion.* 2010;81:127-9.
- 37- Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2008 ;14:7280-8.
- 38- Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002;123:433–43.
- 39- Gunther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, et al. 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.

- 40- Bonderup OK, Hansen JB, Madsen P, Vestergaard V, Fallingborg J, Teglbjaerg PS. Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1095-9.
- 41- Ozdil K, Sahin A, Calhan T, Kahraman R, Nigdelioglu A, Akyuz U, et al. The frequency of microscopic and focal active colitis in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2011; 31;11:96.
- 42- Allende DS, Taylor SL, Bronner MP. Colonic perforation as a complication of collagenous colitis in a series of 12 patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2598-604.
- 43- Baert F, Schmit A, D'Haens G, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology*. 2002;122:20–5.
- 44- Gremse DA, Boudreaux CW, Mancini EA. Collagenous colitis in children. *Gastroenterology*. 1993 ;104:906-9.
- 45- Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:809-14.
- 46- Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:395–401.
- 47- Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2001;120:1483–4.
- 48- 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;5:612–8.
- 49- Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:59–63.
- 50- 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.