

# **Mikroskopowe zapalenie jelit**

---

**dlaczego nie każde leczenie cukrzycy jest skuteczne**

Wojciech Marlicz  
Klinika Gastroenterologii,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

## Disclosures:

Sanprobi sp. z o.o. sp. k. – współzałożyciel i członek zarządu

Współpraca (teraz i w przeszłości) – Alfasigma, Astellas, Ferring, Abbott, Abbvie, Polpharma, Red Hill Biopharma, Takeda, Probi, Winclove, Lallemand Rossell,

## Inna aktywność:

FACG – Fellow of American College of Gastroenterology

WGO Steering Committee WGO WDHD 2019 (member)

European Lifestyle Medicine Organization (ELMO) – Country Representative (Polska)

PET (Program for Endoscopic Teachers) – WEO (Faculty, Rome 2018)

ECQI European Colonoscopy Quality Investigation Group (member)

EMCG (European Microscopic Colitis Study Group) (member)

Annals of Gastroenterology (Section Editor)

World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (WJGE) – Editorial Board (member)

Journal of Clinical Medicine (JCM) – Editorial Board (member)

Cukrzyca  
neuropatia

Zespoły złego wchłaniania  
PZT, nietolerancja laktozy, celiakia etc

Przewlekłe zakażenia  
choroba Whipple'a

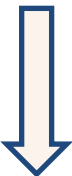
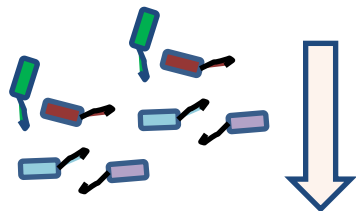


Zespoły po operacyjne  
cholecystektomia

Zaburzenia osi mózg-jelito  
IBS, FGIDs

Choroby zapalne jelit  
IBD

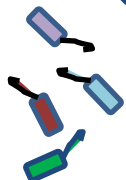
**Brak interakcji  
(np. opioidy)**



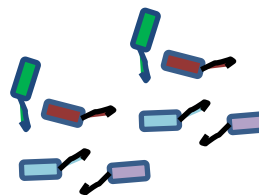
Stress of first pass metabolism (efflux)



**E ) Translokacja  
Aktywacja immunologiczna**



**Metformina**



*Akkermansis, Clostridium,  
bakterie stymulujące SCFA*

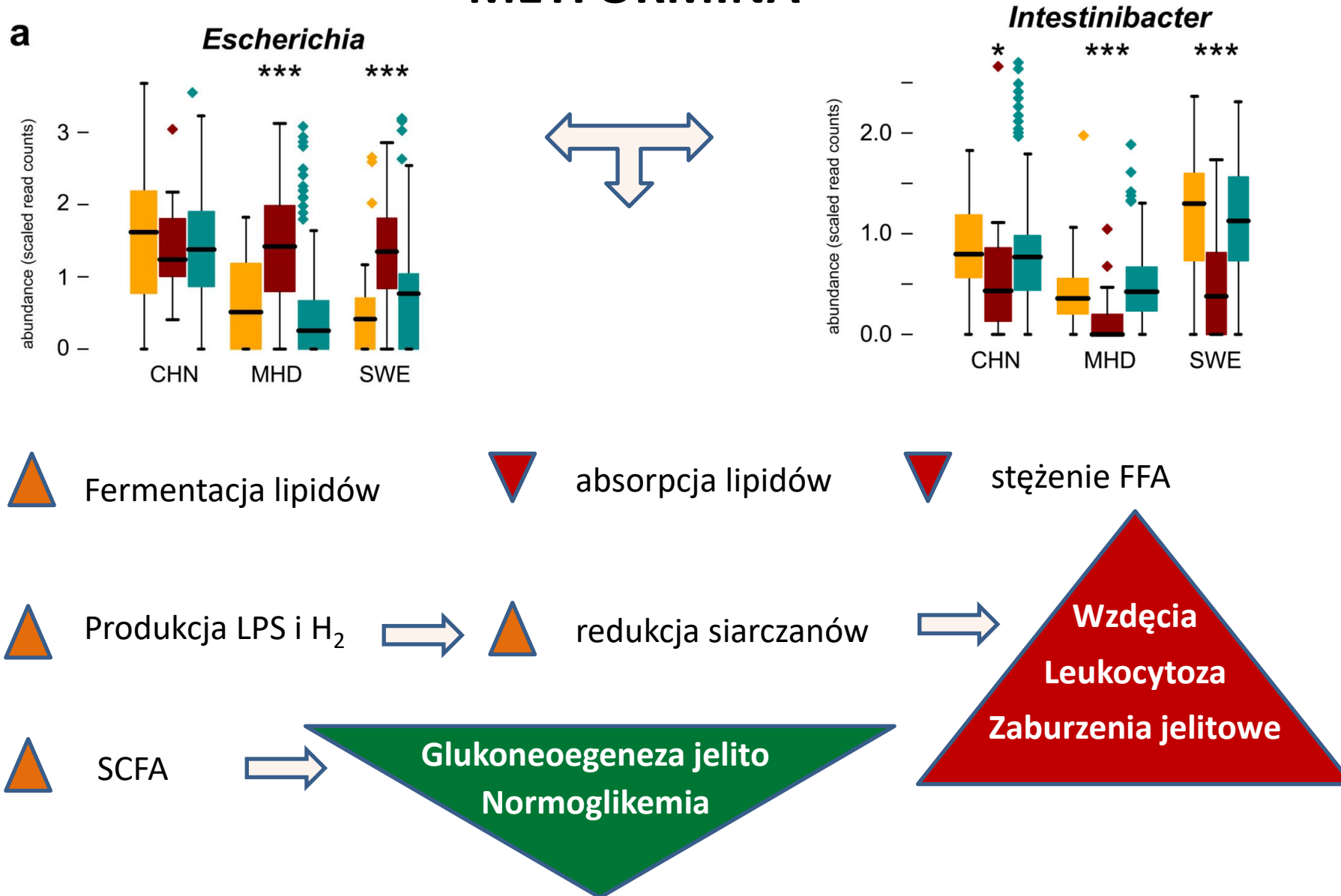


**E ) Zmiana mikrobioty  
≠ dysbioza**

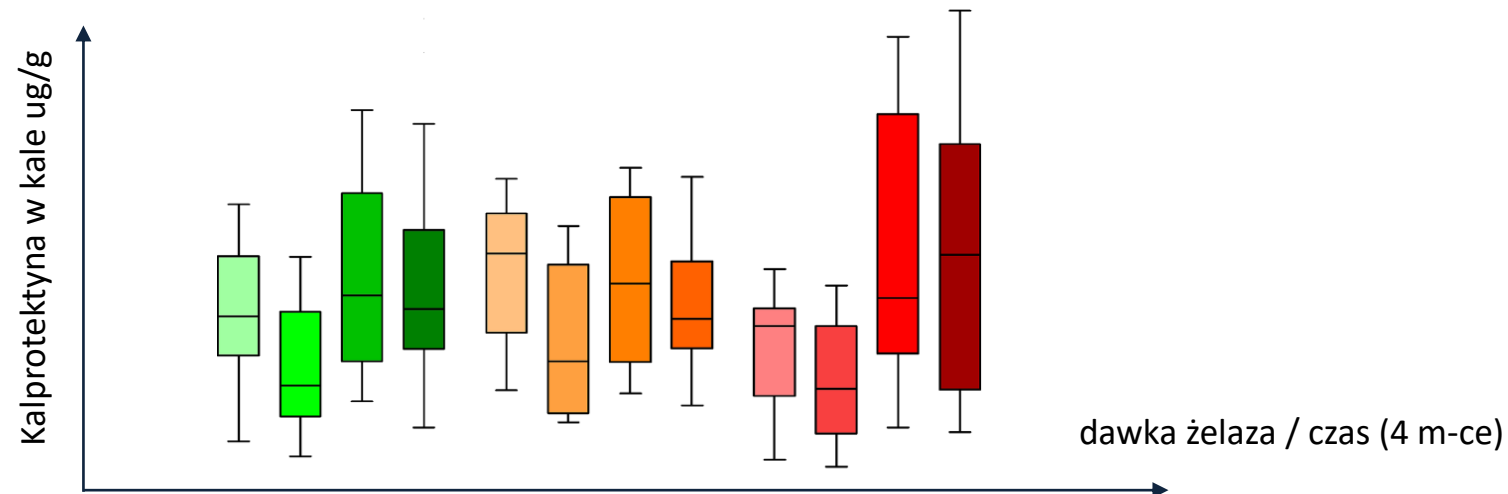
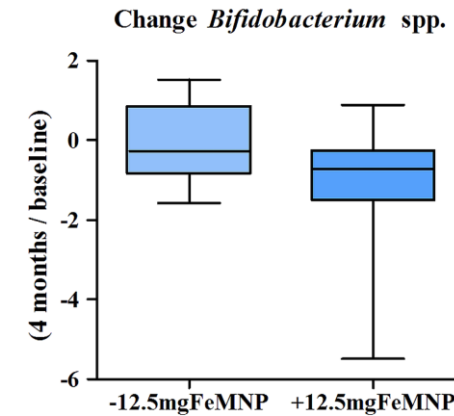
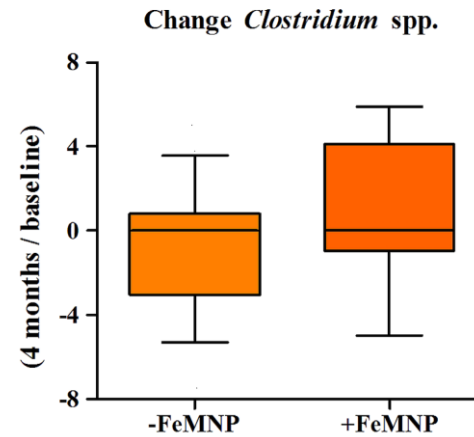
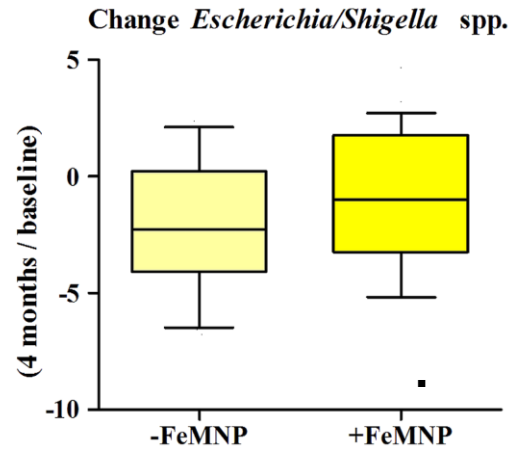
Sayers et al. Drug-microbiota interactions and treatment response: Relevance to rheumatoid arthritis.  
AIMS Microbiology 2018 4(4):642-654

Spanogiannopoulos P et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism.  
Nat Rev Microbiol. 2016 ;14(5):273-87

# METFORMINA



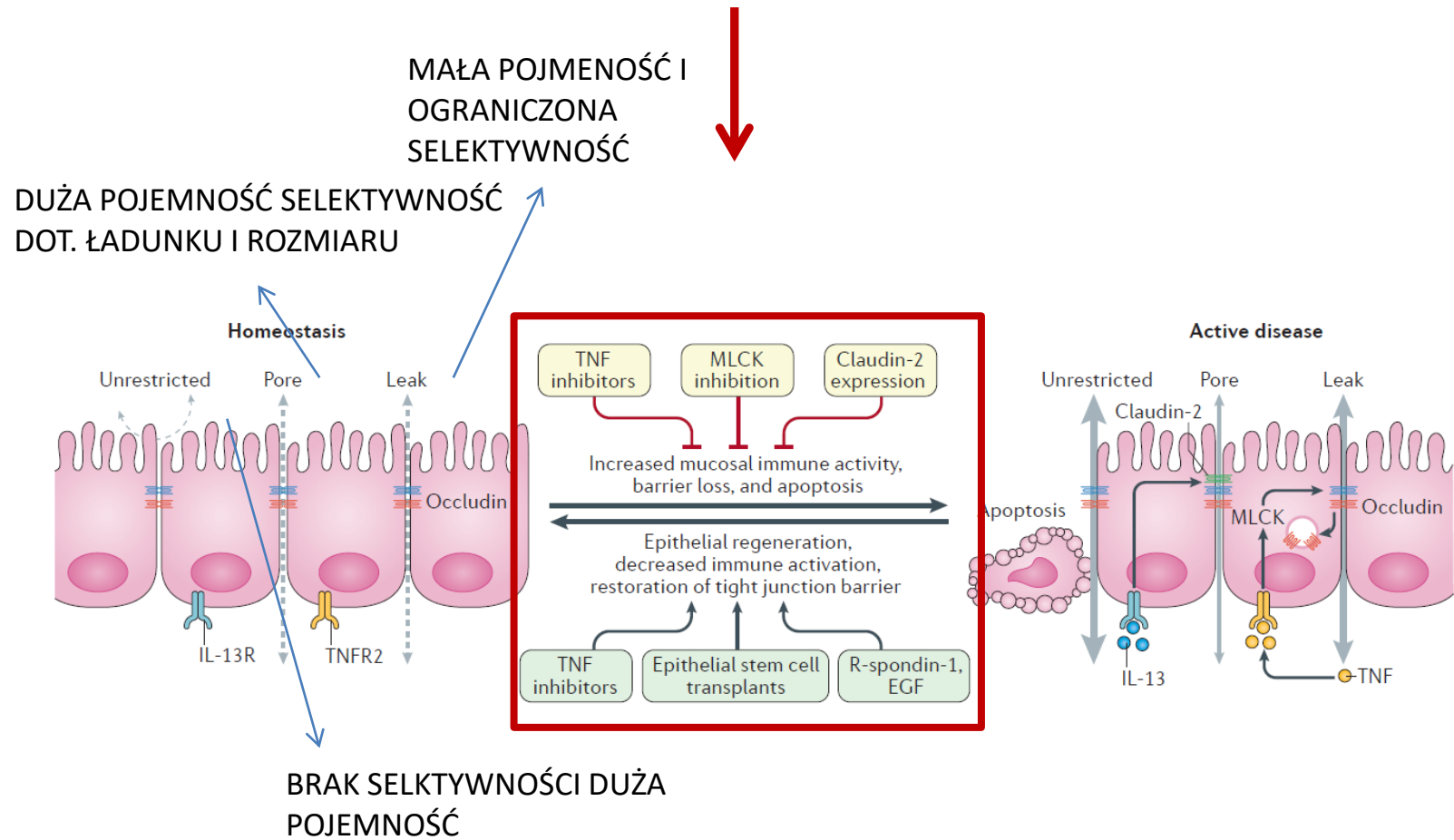
# ŻELAZO (Fe) + ANTYBIOTYK =

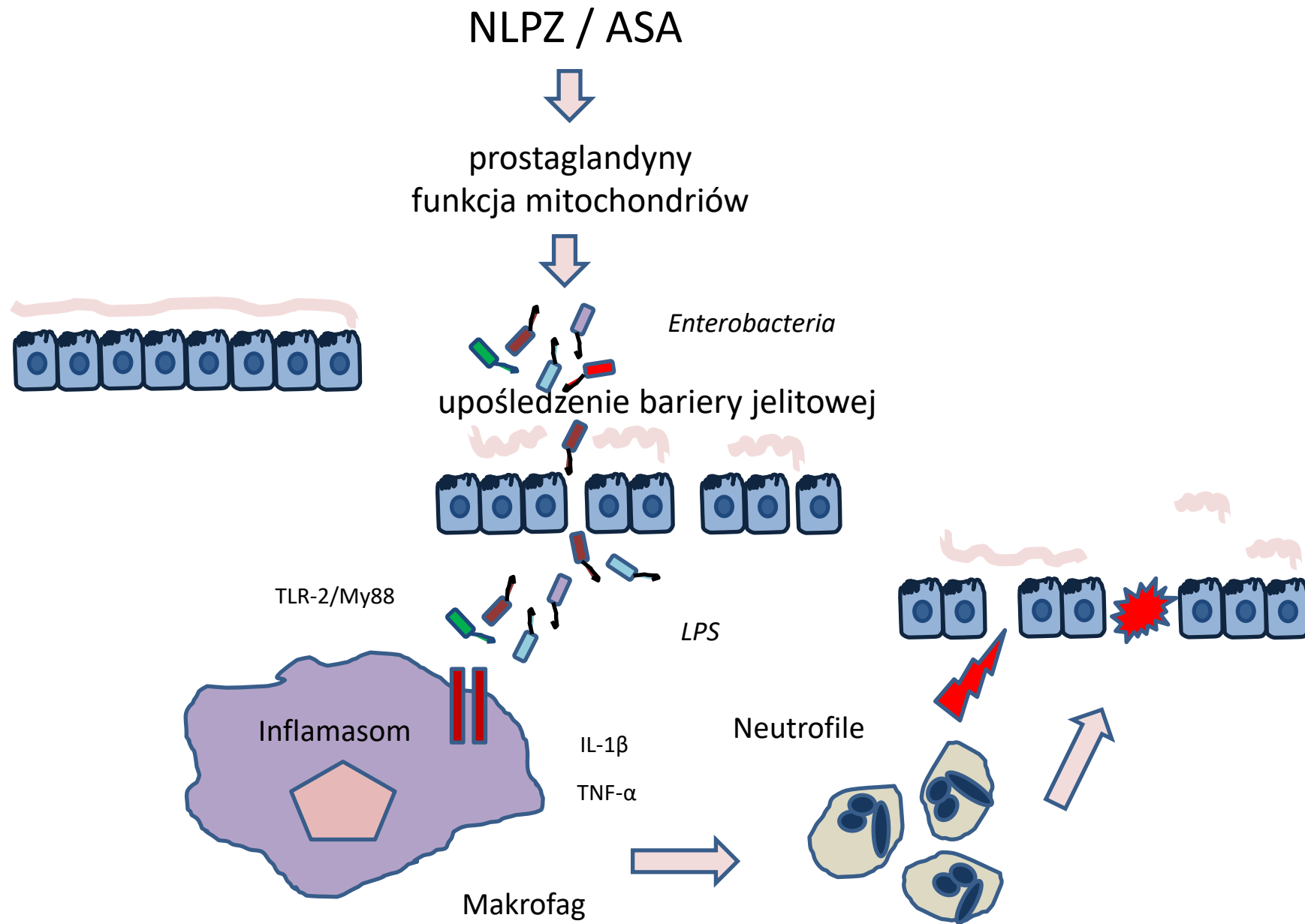


Jaeggi et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015; 64(5):731-42.

Paganini et al. Iron-containing micronutrient powders modify the effect of oral antibiotics on the infant gut microbiome and increase post-antibiotic diarrhoea risk: a controlled study in Kenya *Gut*. 2019 Apr;68(4):645-653.

# POTENCJALNE PUNKTY UCHWYTU DLA LEKÓW WPŁYWAJĄCYCH NA BARIERĘ JELITOWĄ



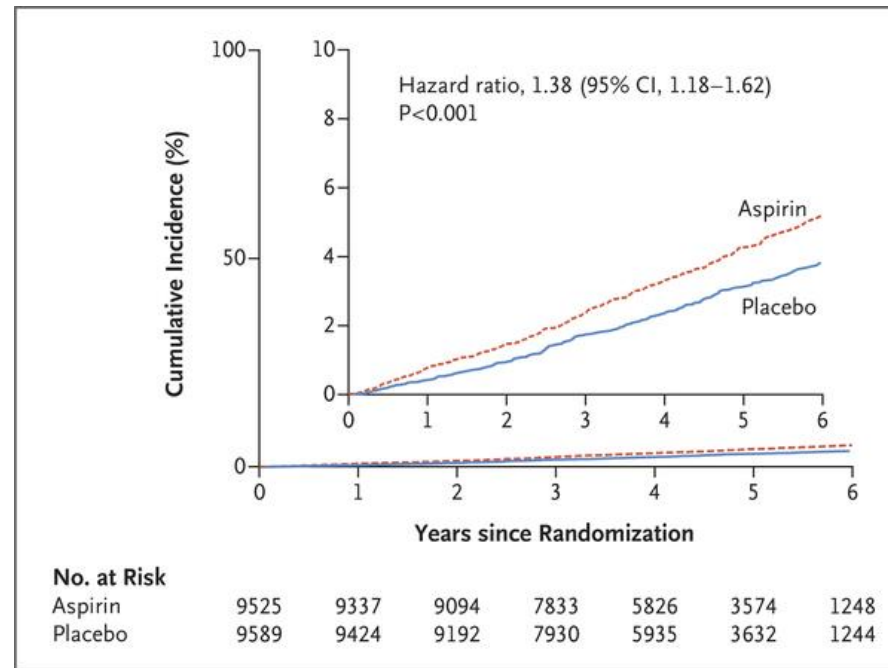




# ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)

Brak korzyści małej dawki aspiryny u zdrowych osób > 65 r.ż  
w prewencji choroby wieńcowej, wzrost (all-cause) śmiertelności

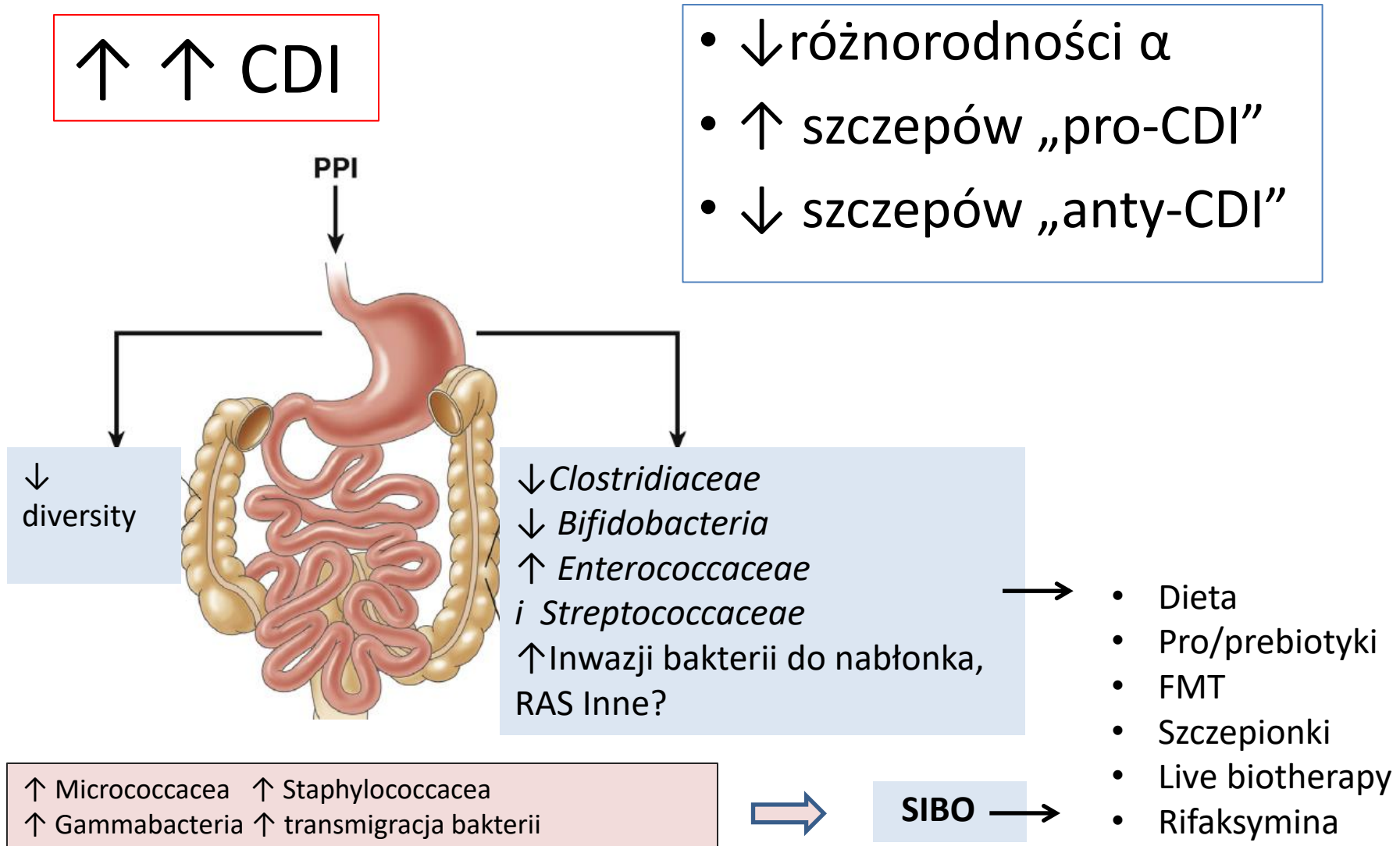
Istotny wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego



McNeil et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379 (16): 1499-1508  
McNeil et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1519-1528  
McNeil et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly 1509-1518

Marlicz et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(12):1699-709

# Mikrobiom jelitowy vs. PPIs w badaniach



# COMPASS trial (PPI działania niepożądane)

- 17,598 pacjentów 2013-2016
- 580 ośrodków w 3 krajach
- Follow-up 2.98 lata
- 52,532 pacjent/lat follow up

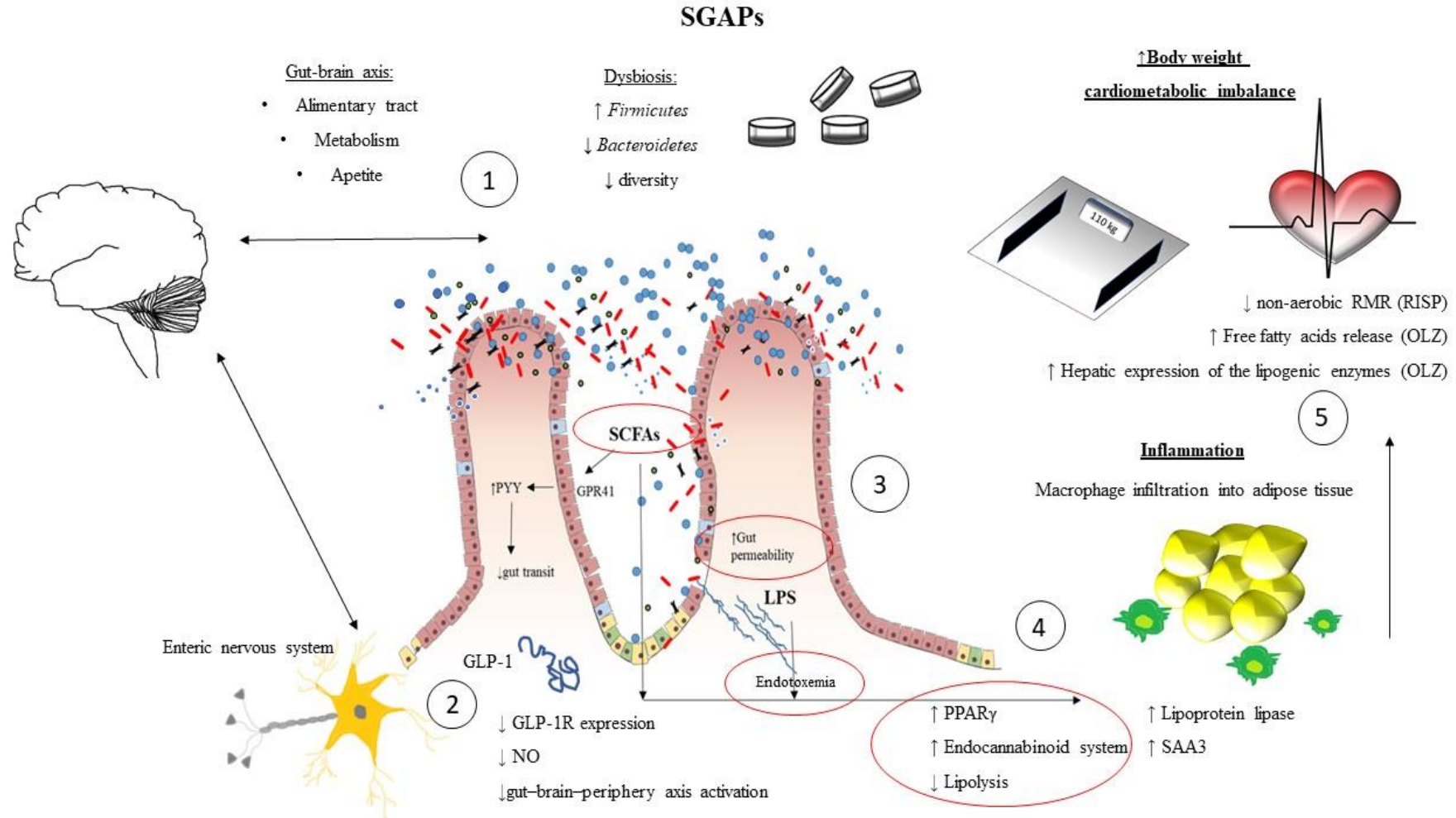
Zapalenie płuc, złamania, zakażenia jelitowe, *Clostridium difficile*, udar mózgu, choroba wieńcowa, demencja, nowotwory, śmiertelność, COPD, cukrzyca, ryzyko hospitalizacji

PPI zwiększają ryzyko statystycznie tylko dla:

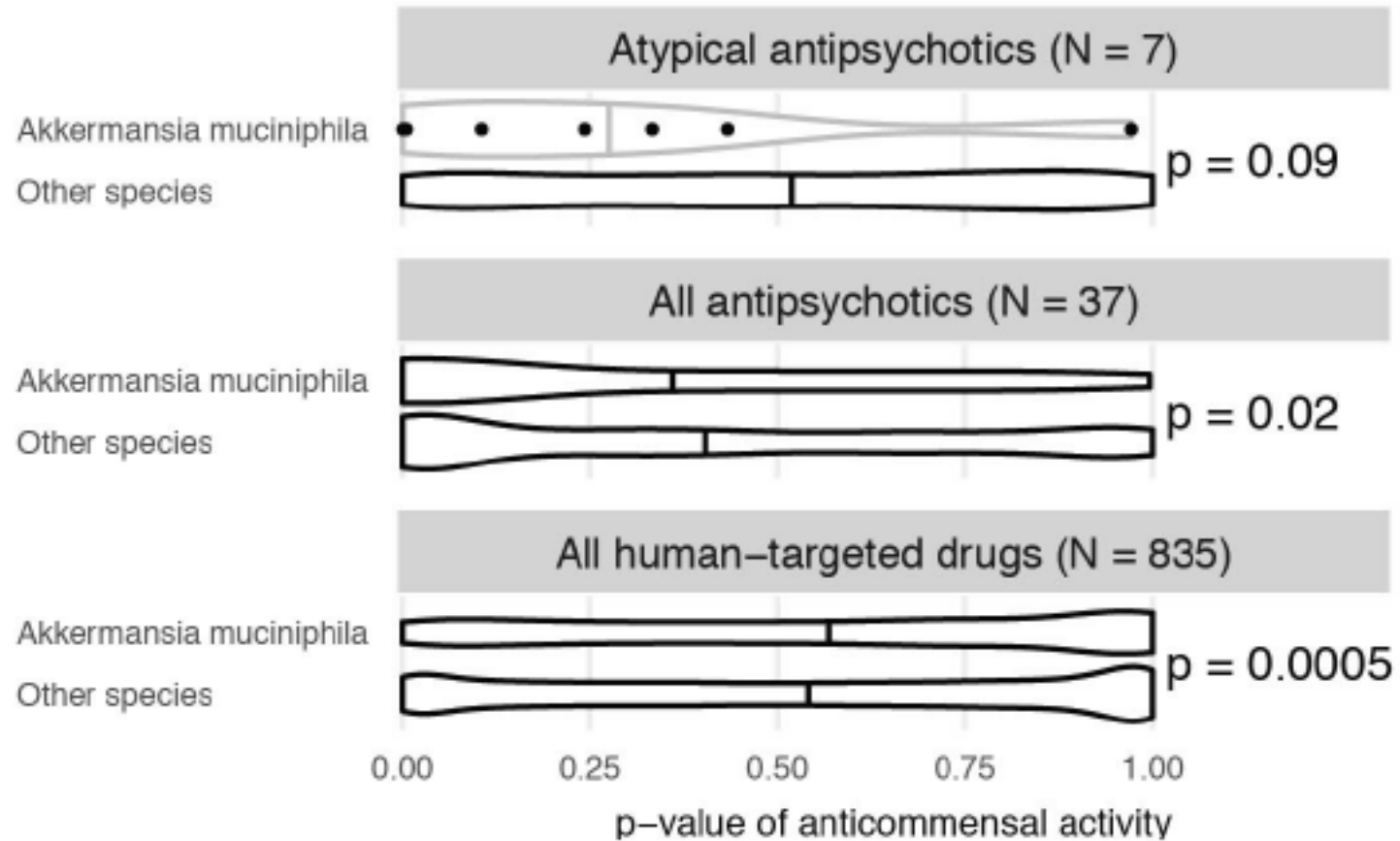
*Clostridium difficile* (OR 2.26 (0.70 – 7.34) p = 0.18

Pozostałe zakażenia jelitowe (OR 1.33 (1.01 – 7.75) p = 0.04

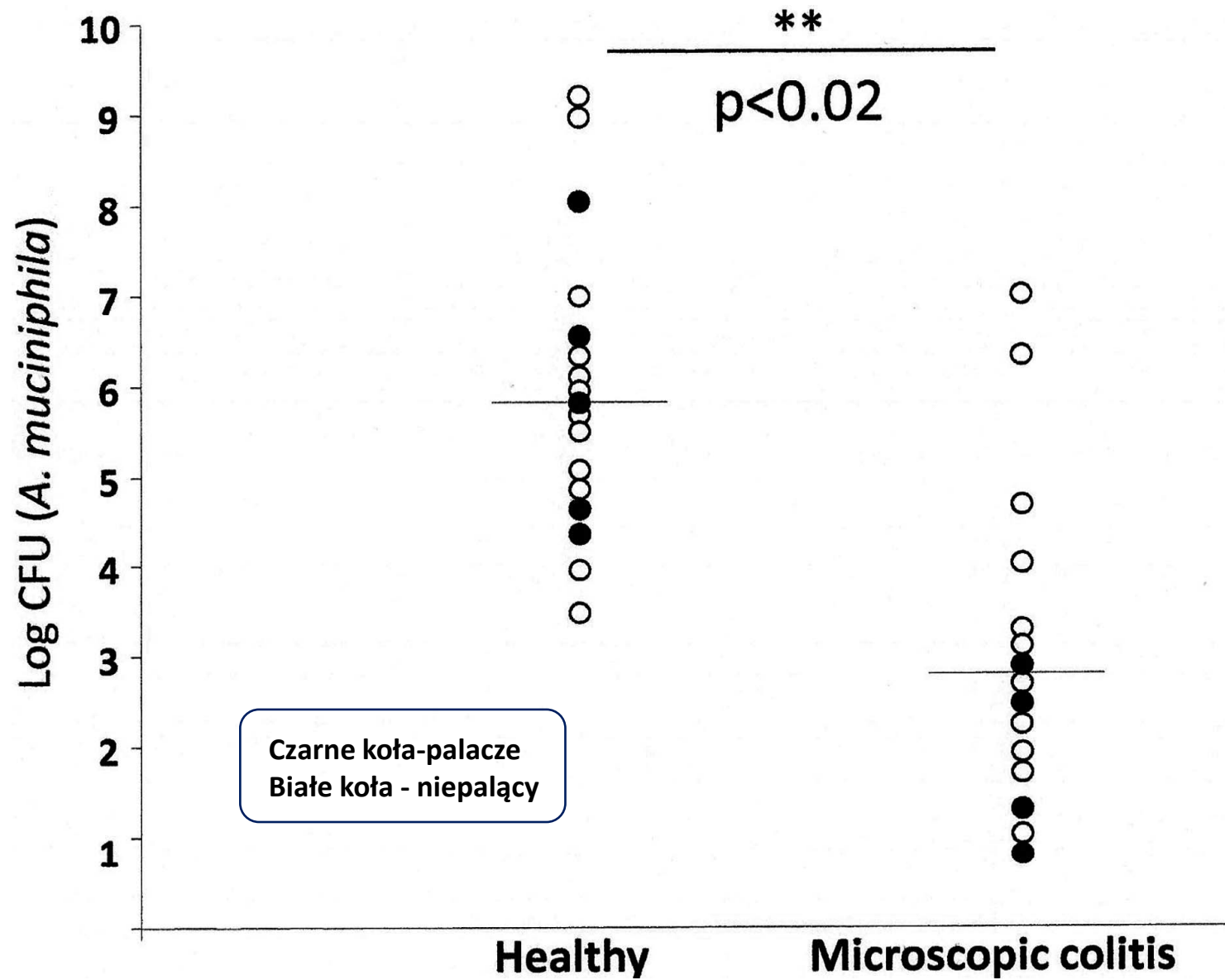
# LEKI ANTYPSTYCHOTYCZNE – MIKROBIOTA

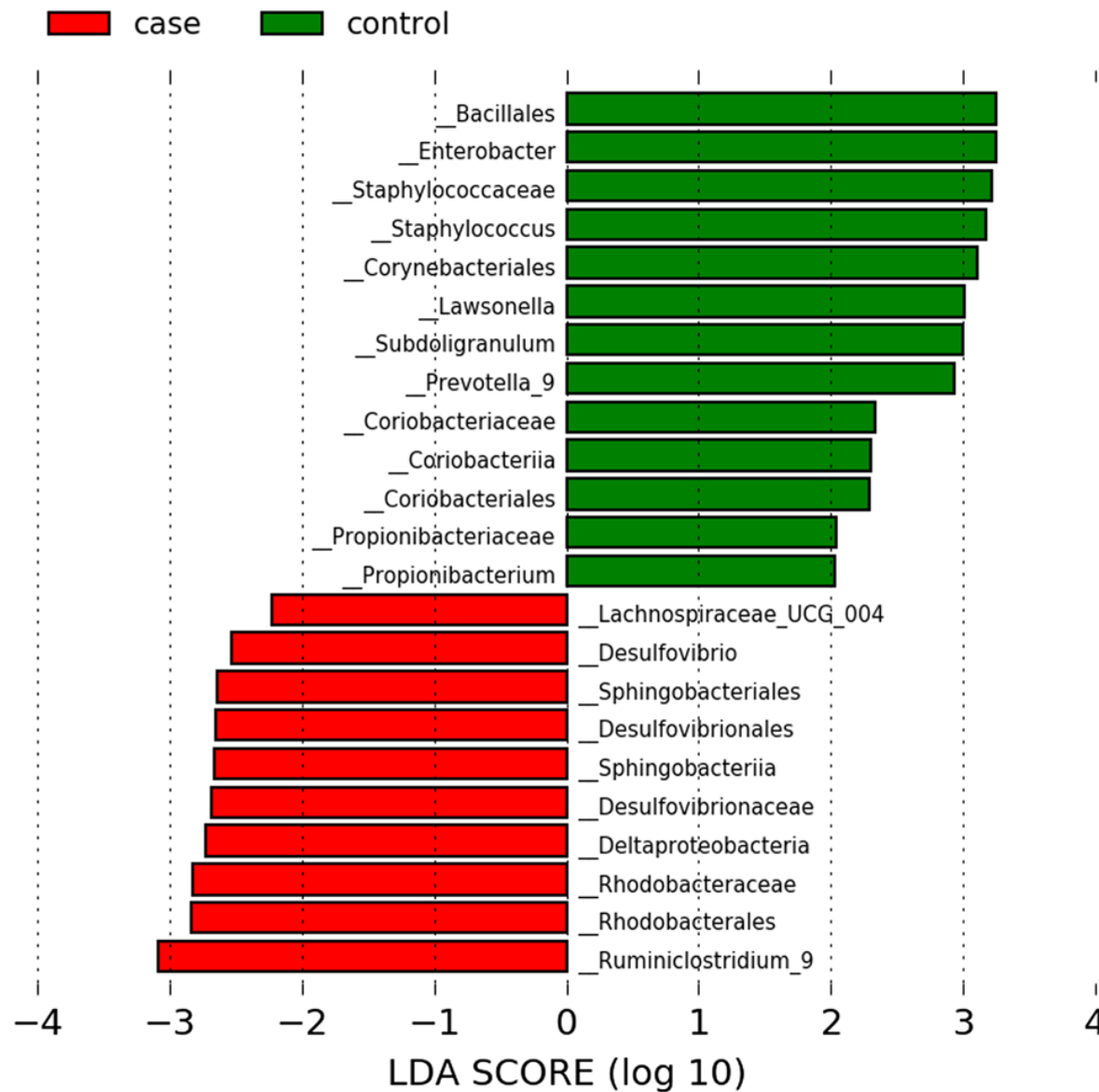


## *Akkermansia muciniphila* – gatunek ultrawrażliwy



U osób z chorobą afektywną dwubiegunową *A. muciniphila* zmniejszała swoją liczebność istotnie szybciej w porównaniu do innych szczepów jednak tylko wtedy kiedy podawane były leki antypsychotyczne





Wzrost liczby bakterii redukujących siarczyn

Spadek liczby *Faecalibacterium prausnitzii*; *Ackermansia muciniphila*.

w biopsjach jelita (!) od chorych z MC






# Mikroskopowe zapalenie jelita grubego – objawy

---

- Przewlekła, wodnista biegunka ( $> 10$  x dobę -  $\frac{1}{3}$  w nocy)
  - Ból brzucha (ok. 50 %)
  - Wzdęcie, nudności, nietrzymanie stolca (zaparcia)
  - Spadek masy ciała (ok. 10%)
  - Inne choroby autoimmunologiczne (celiakia)
  - Nakładanie się z IBS (50-70% a w RCT 28-65%) / poor QoL
- ✓ 10 : 100 000 p/y
  - ✓ Kobiety 6-7 dekada życia



# Obraz kliniczny

Variable	Cases	Controls	p-value
Age at recruitment [years]	61.9 [56.2–65.4]	58.6 [50.5–63.8]	$5 \times 10^{-15}$
Body mass index	26.6 [23.7–29.6]	26.7 [24.1–29.9]	0.195
Townsend Deprivation Index	-2.03 [-3.55 to 0.28]	-2.27 [-3.70 to 0.23]	0.171
Female 	65.6% [317/483]	54.2% [244 531/450 616]	$5 \times 10^{-7}$
Current smoker 	14.7% [71/483]	10.4% [46 792/450 616]	0.003
Coeliac disease 	3.3% [16/483]	0.4% [1991/450 616]	$7 \times 10^{-10}$
IBD 	9.5% [46/483]	0.8% [3896/450 616]	$2 \times 10^{-32}$
Using PPIs 	20.3% [98/483]	10.3% [46 397/450 616]	$9 \times 10^{-11}$
Using SSRIs	5.8% [28/483]	4.0% [18 003/450 616]	0.048
Using NSAIDs	28.4% [137/483]	26.3% [118 687/450 616]	0.326
Using statins	19.7% [388/483]	16.3% [73 365/450 616]	0.048

Disease for which genetic risk score derived	Mean [95% CI] score for microscopic colitis patients	Mean [95% CI] score for controls	p value
Crohn's disease	0.9688 [0.9632–0.9739]	0.9634 [0.9632–0.9636]	0.035
Ulcerative colitis	0.9928 [0.9859–0.9997]	0.9890 [0.9888–0.9892]	0.261
IBD	0.9286 [0.9237–0.9335]	0.9230 [0.9229–0.9231]	0.019

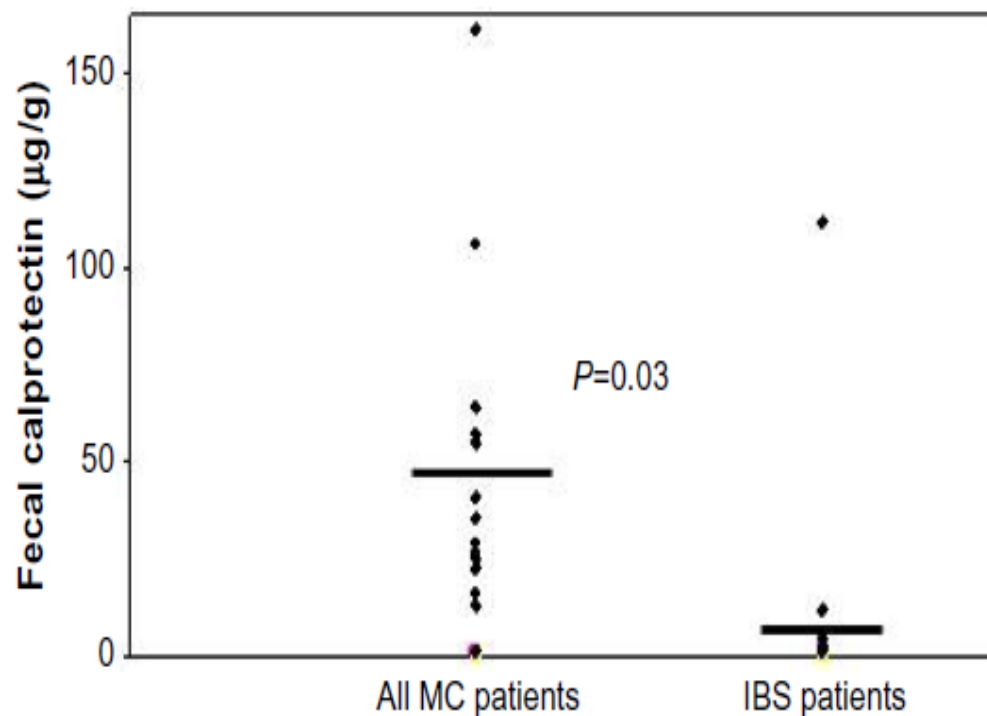
Green et al., Genome-Wide Association Study of Microscopic Colitis in the UK Biobank Confirms Immune-Related Pathogenesis *Journal of Crohn's and Colitis* 2019, 104

# Leki uczestniczące w patogenezie MC

Silne dowody	+/-	Słabe dowody
Acarbose [40]	Carbamazepine [41–43]	Cimetidine [45]
Aspirin and NSAIDs [46–51]	Celecoxib [52]	Gold salts [53]
Clozapine [54]	Duloxetine [55]	Piascledine [56]
Entocapone [57]	Fluvastatin [52]	Pembrolizumab [58]
Flavonoids <sup>a</sup> [39, 52, 59–62]	Flutamide [53, 63]	Topiramate [92]
Lansoprazole [64–68]	Oxetorone [69, 70]	Angiotensin-converting enzyme inhibitors [86]
Omeprazole/esomeprazole [71]	Modopar <sup>® b</sup> [73]	Bisphosphonates [34]
Ranitidine [72]	Paroxetine [41]	Angiotensin II receptor blockers [52]
Sertraline [39, 41, 52]	Simvastatin [83]	$\beta$ -Blockers [34, 52, 86]
Ticlopidine [53, 63, 74–77]	Stalevo <sup>® b</sup> [60]	



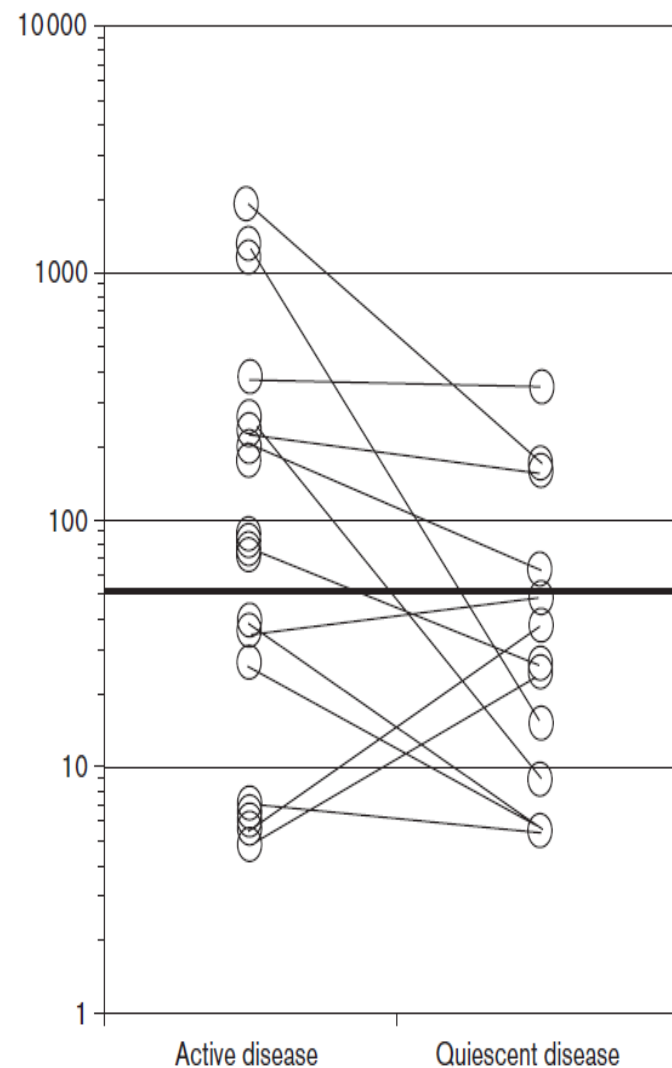
# Czy kalprotektyna może pomóc różnicować IBS vs MC?

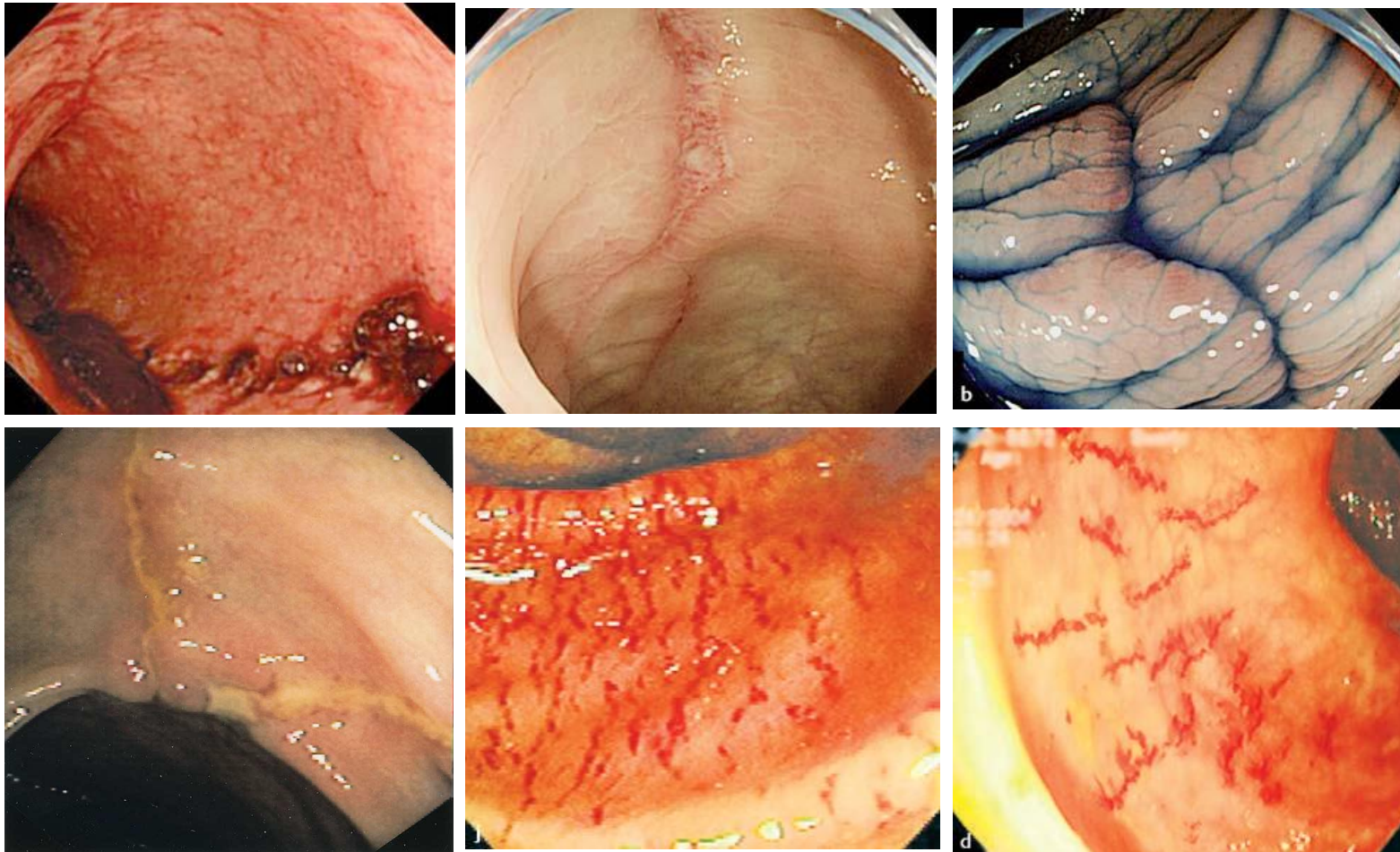


Wildt et al., Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis  
European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2007, 19:567–574

Von Arnim et al., Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation  
of microscopic colitis and irritable bowel syndrome [Clin Exp Gastroenterol.](#) 2016; 9

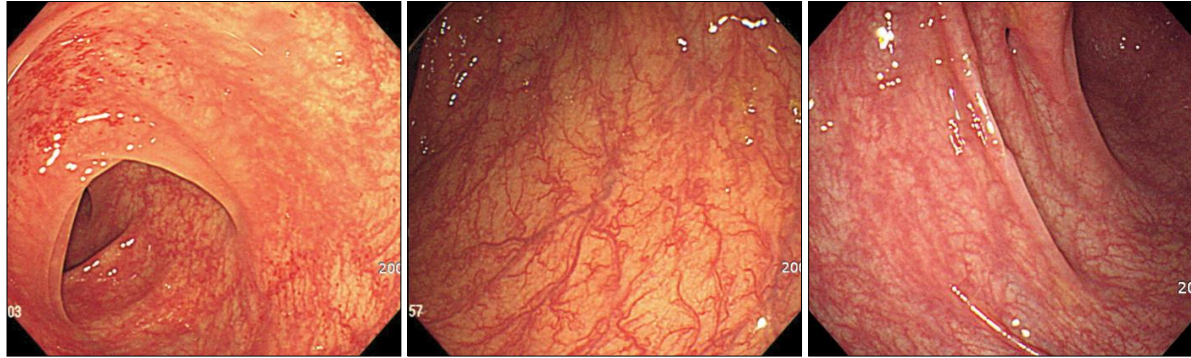
Moniuszko A, Głuszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction  
of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease:  
a prospective cohort study *Pol Arch Intern Med.* 2017 31;127(5):312-318



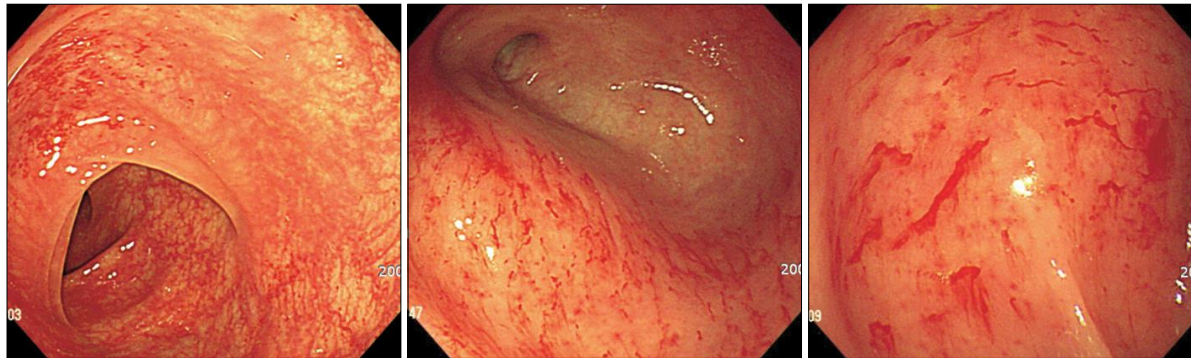


1. Nomura E, et al. Linear mucosal defects: a characteristic endoscopic finding of lansoprazole-associated collagenous colitis. *Endoscopy* 2010;42:E9-E10
2. Yusuke H, et al. Lansoprazole-associated collagenous colitis: unique presentation, similar to ischemic colitis. *Endoscopy* 2009;41:E281-E282
3. McDonnell WM, et al. Cat scratch colon. *Endoscopy* 2007; 39: 459-461
4. Kakars, et al. Colonic Ulcers Accompanying Collagenous Colitis: Implication of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *AJG* 2003;98:1834-37

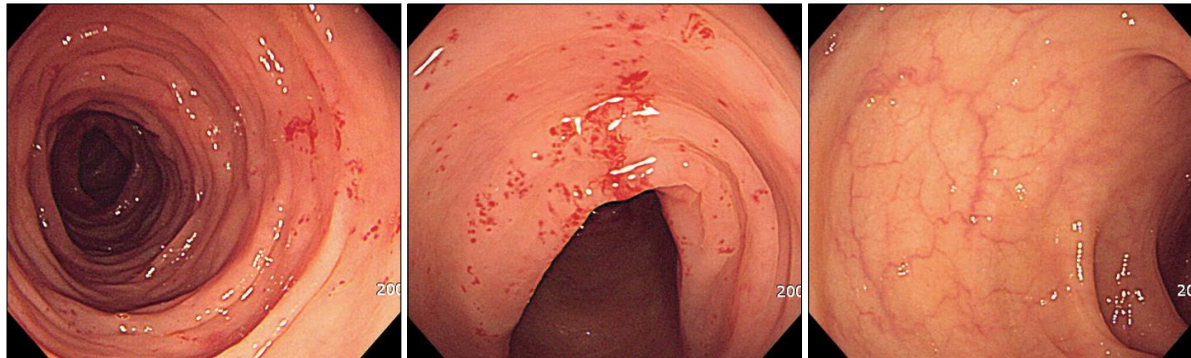




**Fig. 1.** A crowded vascular pattern, defined as “hypervascularity” is evident (patients 8, 13).

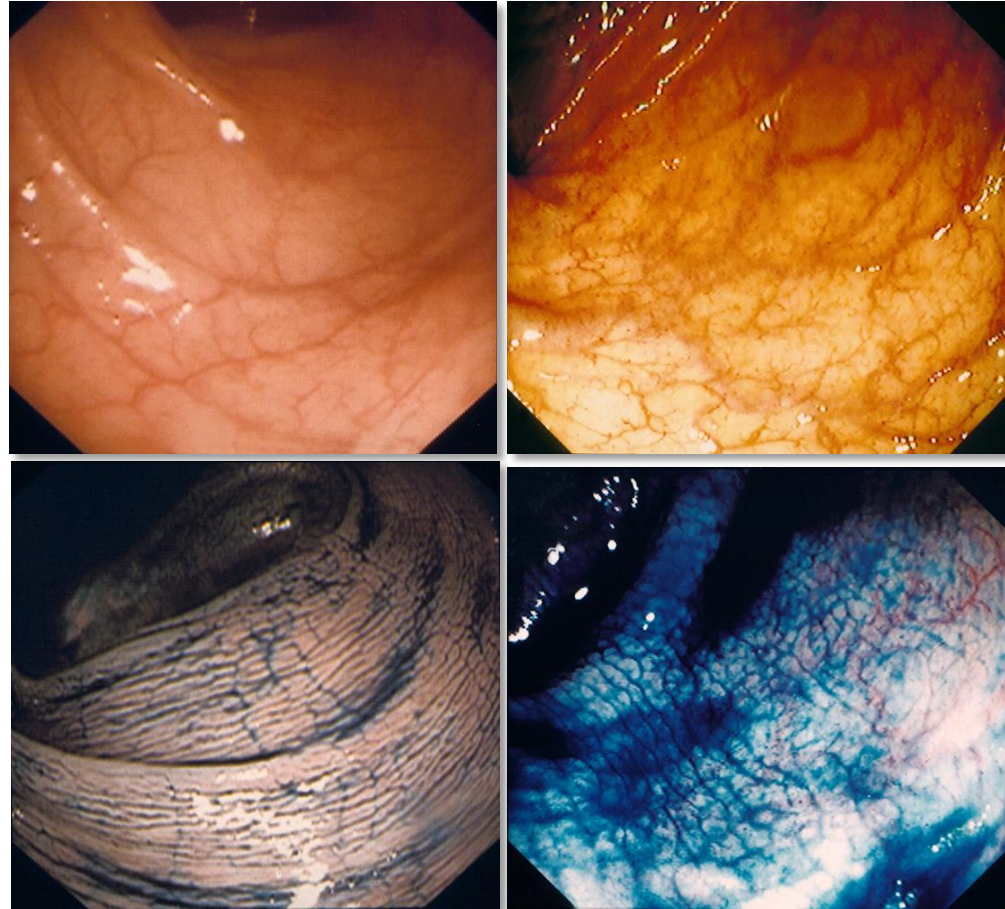


**Fig. 2.** Multiple areas of hemorrhage or oozing, defined as “exudative bleeding” can be seen (patient 8).



**Fig. 3.** Loss of normal vascular marking is evident (patient 9).

## Normal colon and CC before and after spraying with indigo-carmine



Suzuki G, et al. Usefulness of colonoscopic examination with indigo carmine in diagnosing microscopic colitis. *Endoscopy*. 2011; 43(12): 1100-4.

# Dania

## Zmiany endoskopowe

25 (LC) -37 (CC) % pacjentów z MC

- ✓ Ubytki nabłonka, przetarcia, maceracje
- ✓ zaciągnięcia nabłonka, zmiany bliznowate
- ✓ przekrwienia (erythema) + obrzęk błony śluzowej
- ✓ nadżerki, zmiany naczyniowe

# Wielka Brytania

Pacjenci (n=540) z de novo rozpoznanym MC w latach 2010 to 2015  
Zmiany endoskopowe makroskopowe - 16.5% > CC

MC - 11.3 / 100,000 population/year,

Kobiety (70.2%)

Objawy < 6 m-cy: spadek masy, ból brzucha.

W wywiadzie: IPP, statyny, NLPZ

Zmiany w prawej i lewej połowie - 98.2% (biopsja)

Odbytnica - 88.7% (biopsja)



# Zmiany makroskopowe w kolonoskopii – systematyczny przegląd literatury

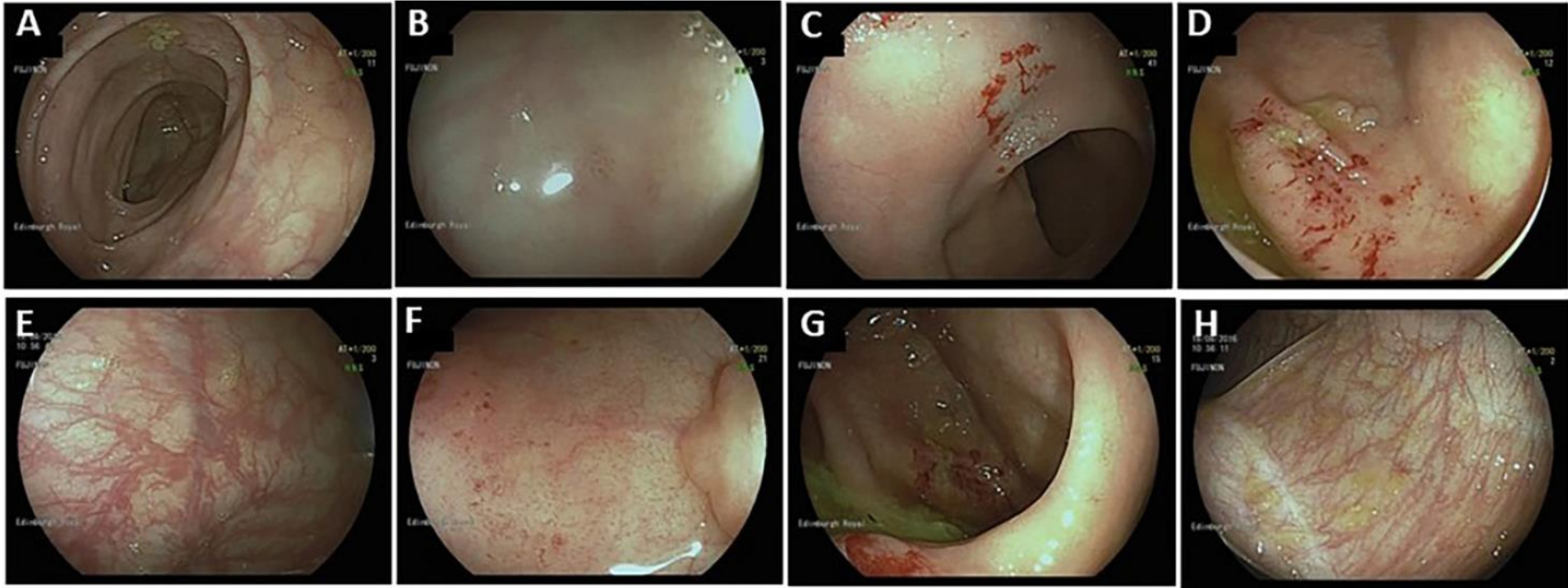
1582 pacjentów z MC / 80 artykułów.

62 prace zmiany endoskopowe w CC (41 opisy przypadków)  
756 pacjentów—586 kobiet /170 mężczyzn,  
Wiek  $63.2 \pm 13.4$  lat

16 artykułów zmiany endoskopowe w LC (7 opisy przypadków)  
779 patients—539 kobiet / 240 mężczyzn  
Wiek  $55.6 \pm 17.0$  lat)

7 artykułów (1 case report) unspecified MC  
47 pacjentów – 34 kobiet / 13 mężczyzn;  
Wiek  $61.2 \pm 10.8$  years.O

0 - Prawidłowe makroskopowo jelito	norma, niespecyficzne zmiany
1 – Zmiany anatomiczne	brak haustracji, sztywne jelito, zwężenia
2 – Zmiany śluzówkowe	erythema, czerwone punkty, przekrwienie, obrzęk, nadżerki, kruchość, błony rzekome krwawienie kontaktowe, granulowana błona, mozaika
3– Zmiany naczyniowe	zatarty, brak rysunku naczyniowego, hyperwaskularyzacja, minimalne zaburzenia przebiegu naczyń
4 – Zmiany śluzówkowe i podśluzówkowe	owrzodzenie, poszarpana śluzówka, koci pazur ‘catch scratch colon”, przetarcia – ‘tears’
5 – Zmiany mieszane (mixed pattern)	2 lub więcej zmiany jak powyżej
6 – Zmiany obejmujące całą ścianę	Duże podłużne owrzodzenia, pneumatyza, colitis, perforacja



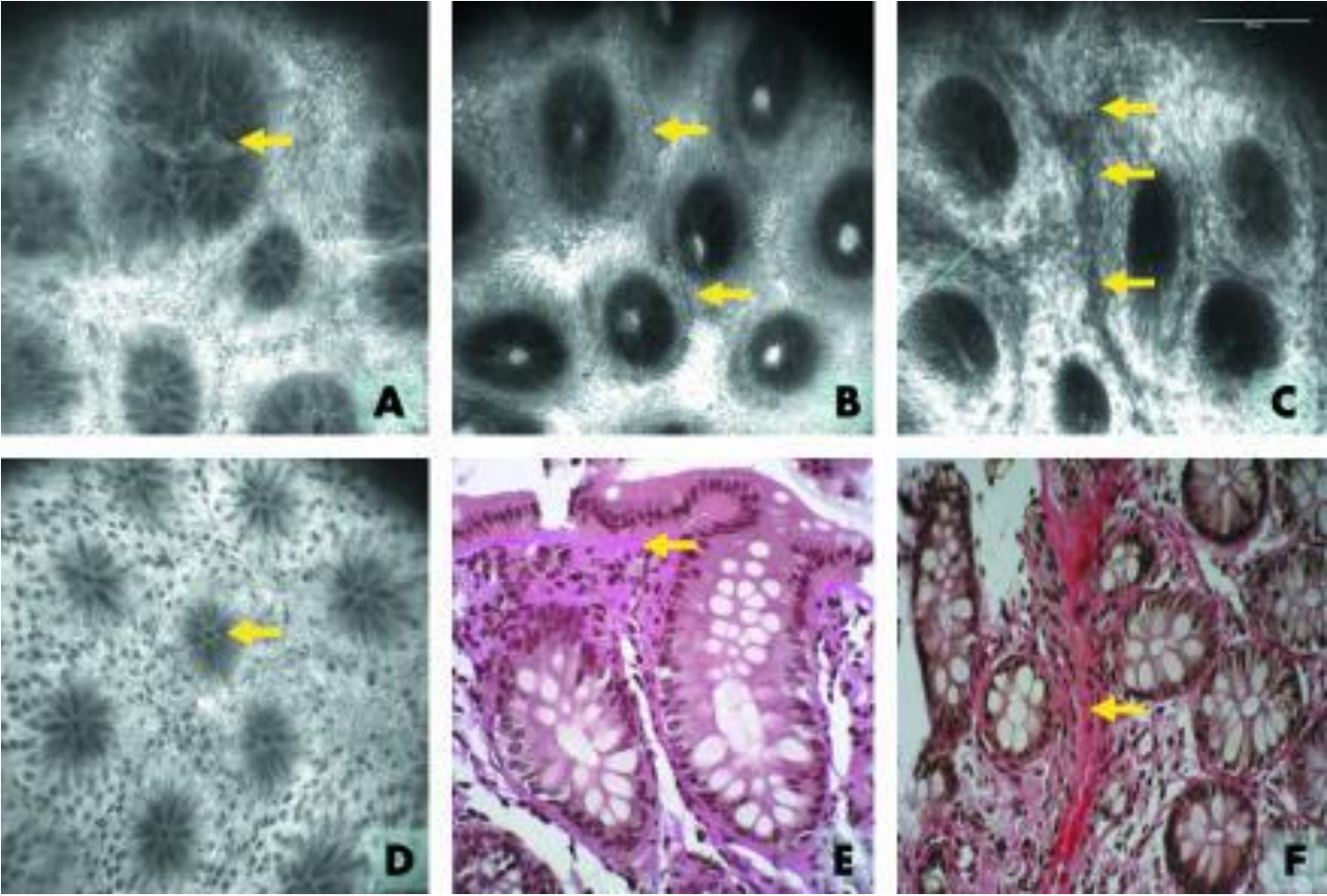
Marlicz et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: a systematic review. Dig Liv Dis, 2017

### Types of macroscopic findings reported in patients with MC.

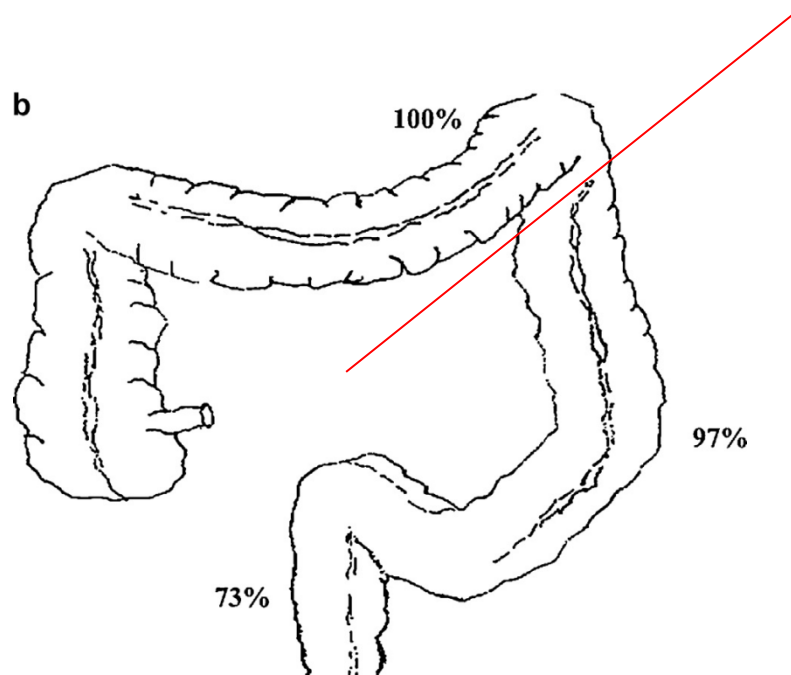
Category of macroscopic findings	Total number of patients
0: Macroscopically normal colon	2
1: Changes to gross anatomy	4
2: Mucosal changes	122
3: Vascular pattern changes	5
4: Mucosal and submucosal defects	7
5: Mixed pattern	472
6: Severe transmural inflammation	4

Patients with CC	Patients with LC	Number of studies
0	1	1
4	0	1
75	25	42
5	0	5
6	1	7
259	208	28
4	0	1

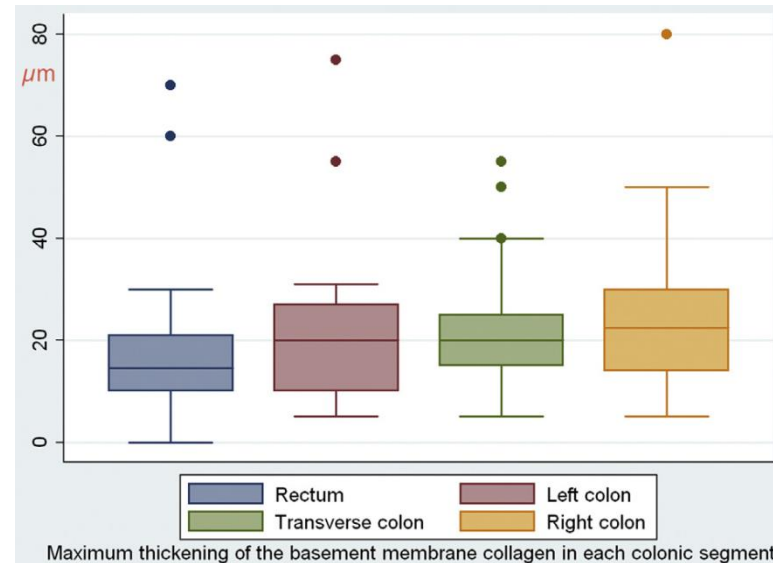
# In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy.



# Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy



Rozpoznanie MC (lewa lub prawa)  
Różnicowanie LC i CC (prawa)



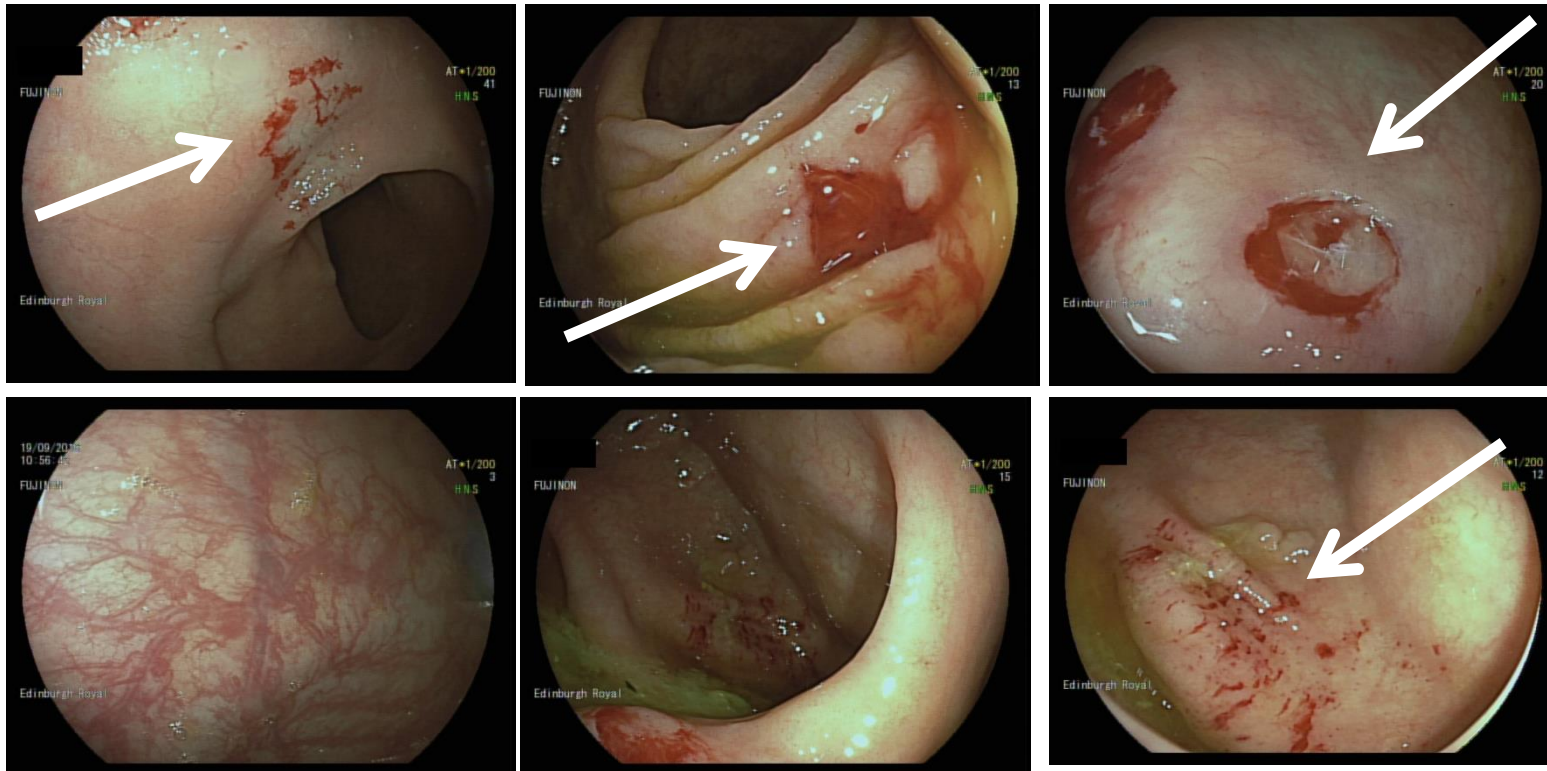
Warstwa kolagenu w różnych partiach okrężnicy (% rozpoznania CC)

Macaigne et al.: Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2017; 41; 333-340

Marlicz et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: a systematic review. Dig Liv Dis, 2017



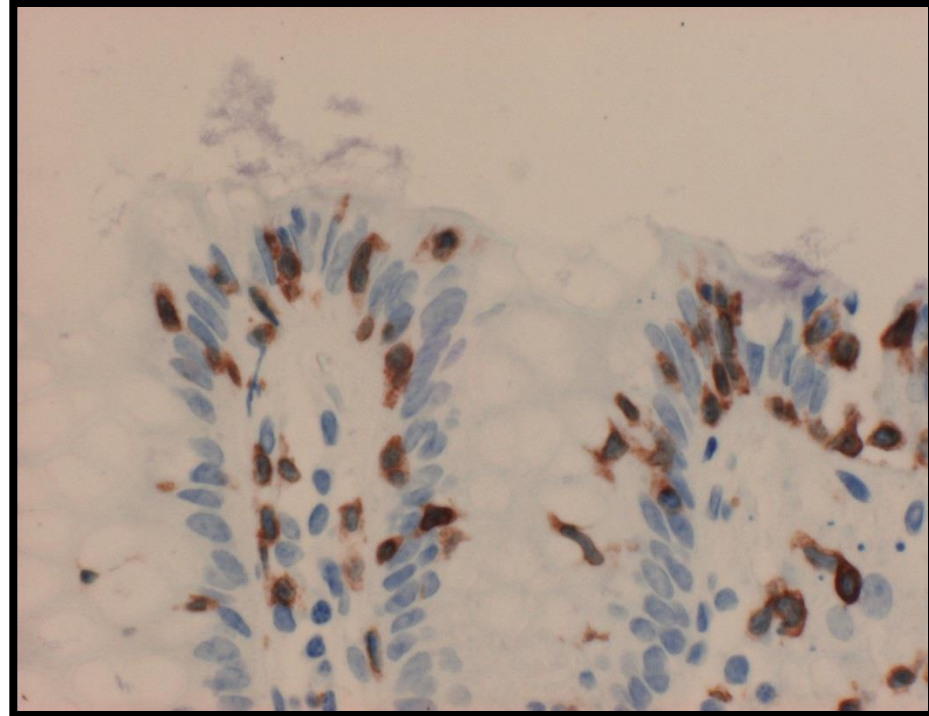
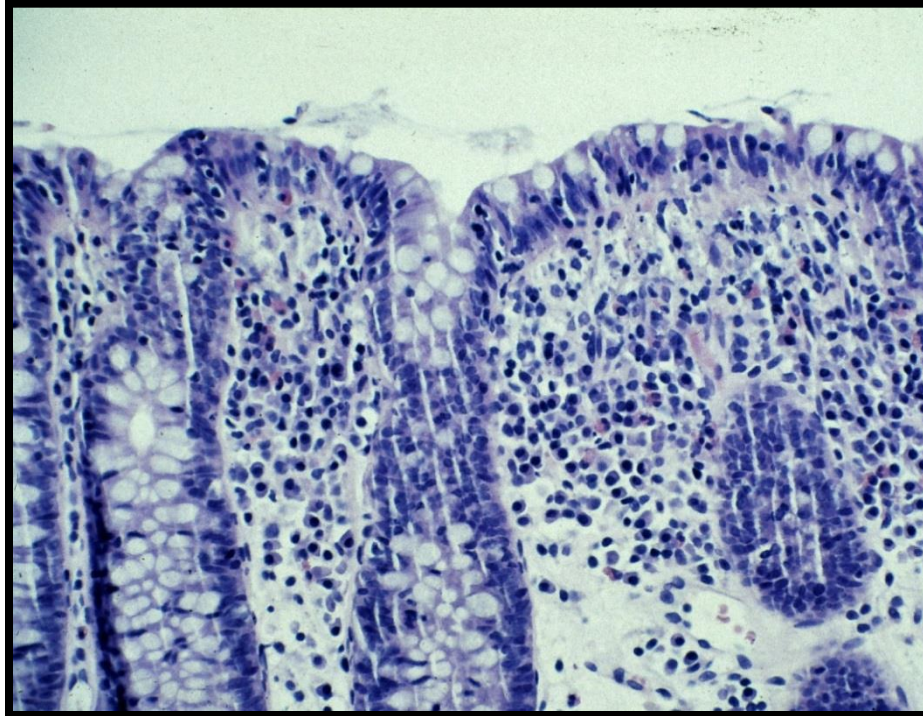
# Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy



Macaigne et al.: Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2017; 41; 333-340

Marlicz et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: a systematic review. Dig Liv Dis, 2017

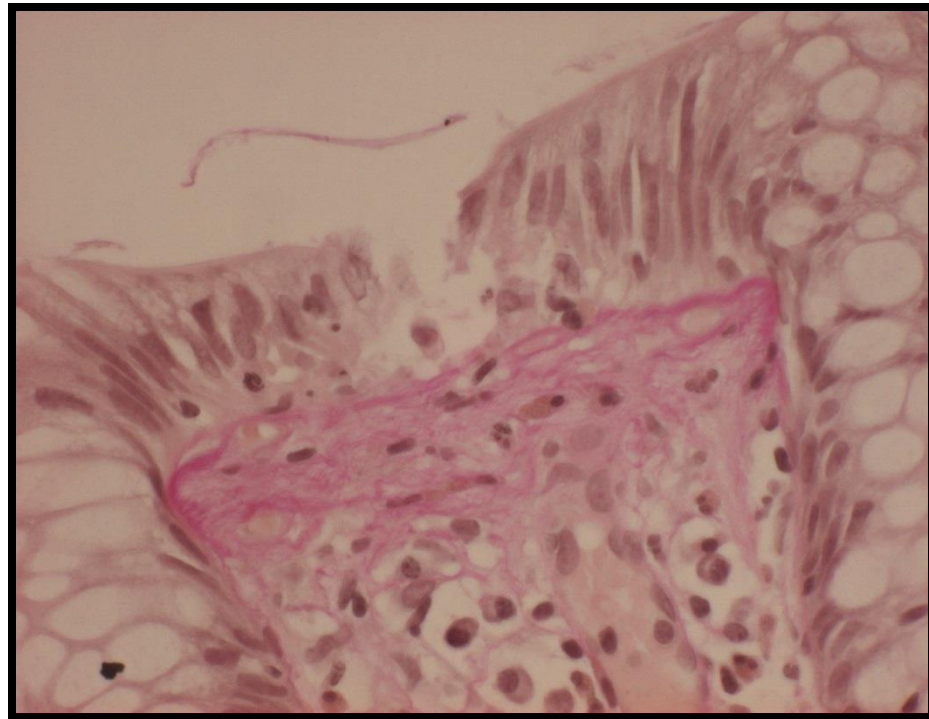
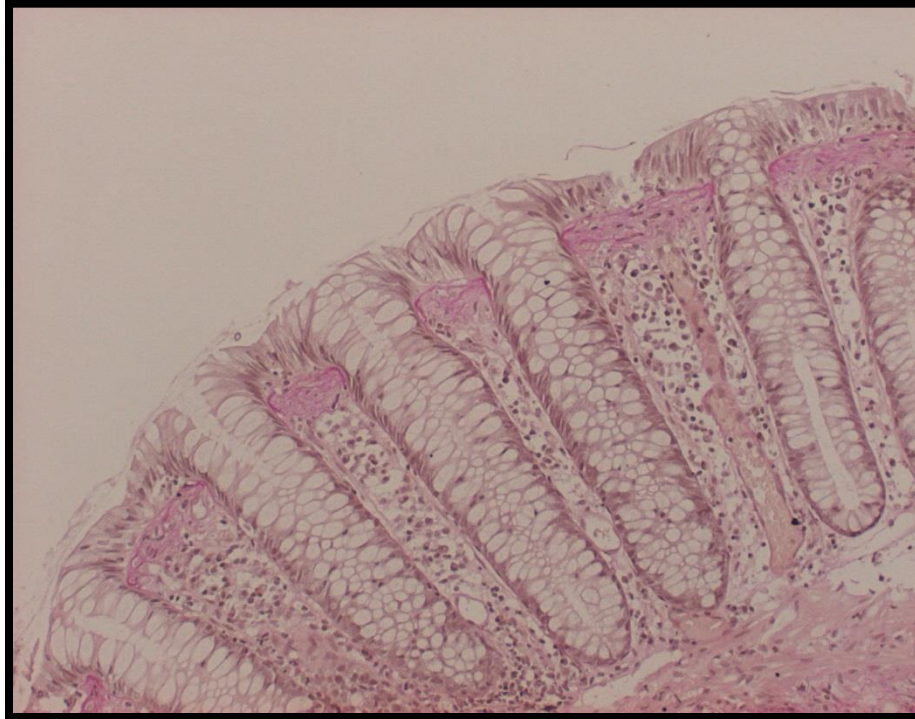
# Limfocytowe zapalenie jelita grubego - histopatologia



1. IELs  $\geq 20$  na 100 komórek nabłonkowych
2. Warstwa kolagenu pod nabłonkiem  $<10 \mu\text{m}$
3. Komórki zapalne w blaszce właściwej
4. Ubytki nabłonka



# Kolagenowe zapalenie jelita grubego - histopatologia



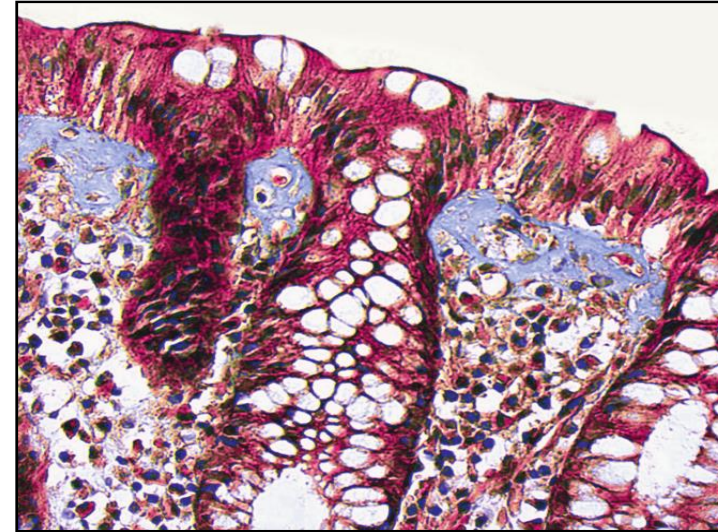
1. Podnabłonkowa warstwa kolagenu  $\geq 10 \mu\text{m}$
2. Zapalenie (nacieki z komórek limfoidalnych) w blaszce właściwej
3. Ubytki nabłonka

# 'Microscopic' colitis

Read et al, Gastroenterology, 1980

- Masson's trichrome

CG Lindström, Path Europ 1976;11:87-89



- Van Gieson stain

A Koulaouzidis et al. Endoscopy 2006; 38: 549

**Image 1** Colonic mucosa in collagenous colitis. Note that the deeper border of the collagenous table appears irregular using a trichrome stain (Masson trichrome, x40).



# MC not otherwise specified (MCNOS)

Undefined MC (uMC)

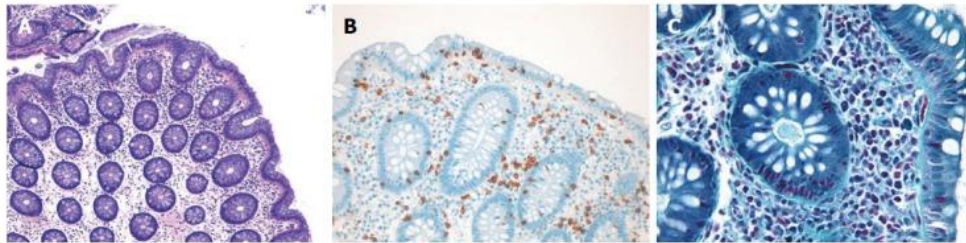
Paucicellular colitis

minimal change colitis

MC with giant cells



# Incomplete Microscopic colitis (iMC)



Guagnozzi D et al. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 14;22(38):8459-8471

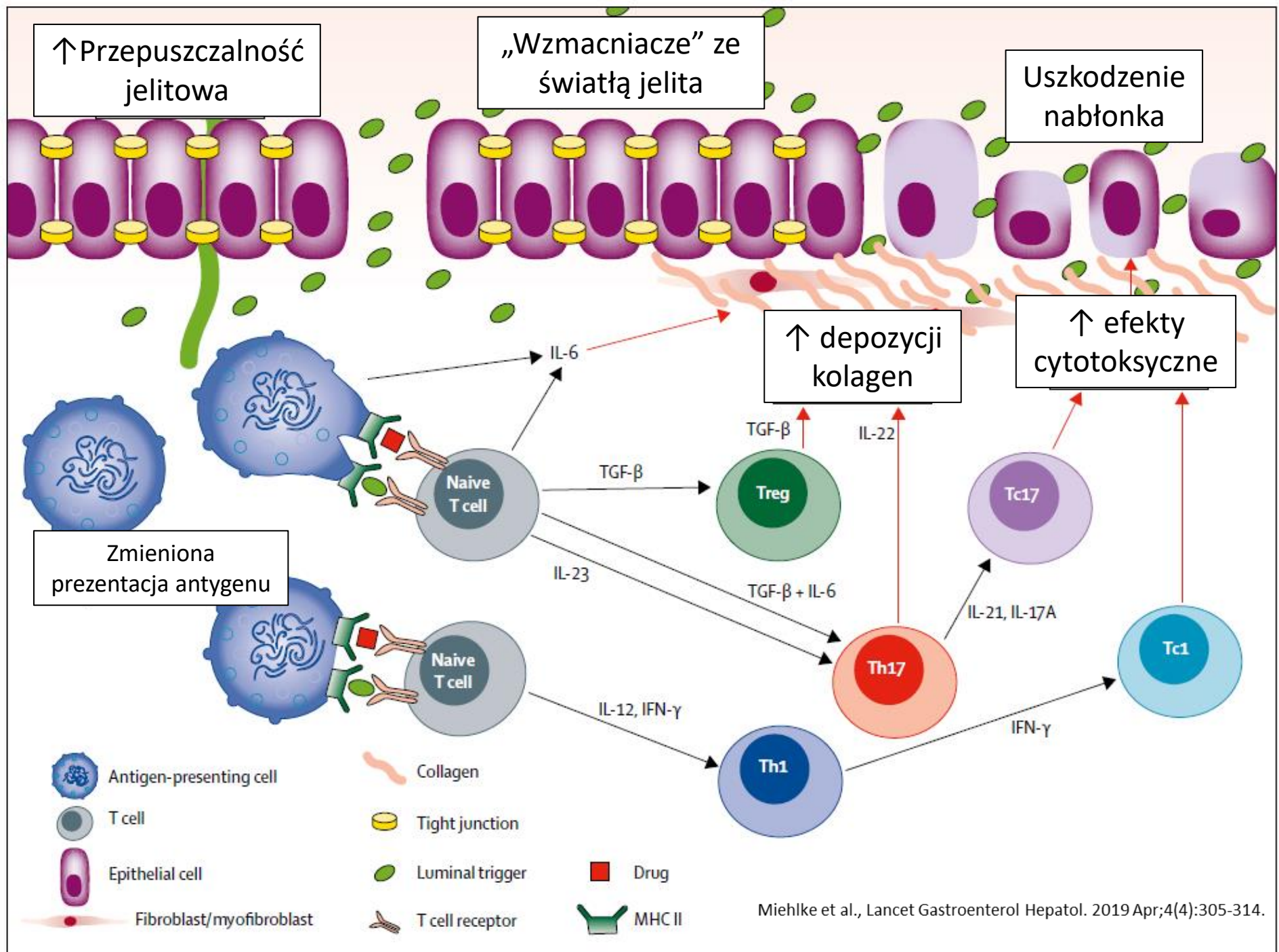
Lahgner C et al. and Working Group of Digestive Diseases of the European Society of Pathology (ESP) and the European Microscopic Colitis Group. Histology of microscopic colitis – review with a practical approach for pathologist. *Histopathology*, 2015; 66 (5): 613-26

## Mikroskopowe zapalenie jelita grubego – przyczyna

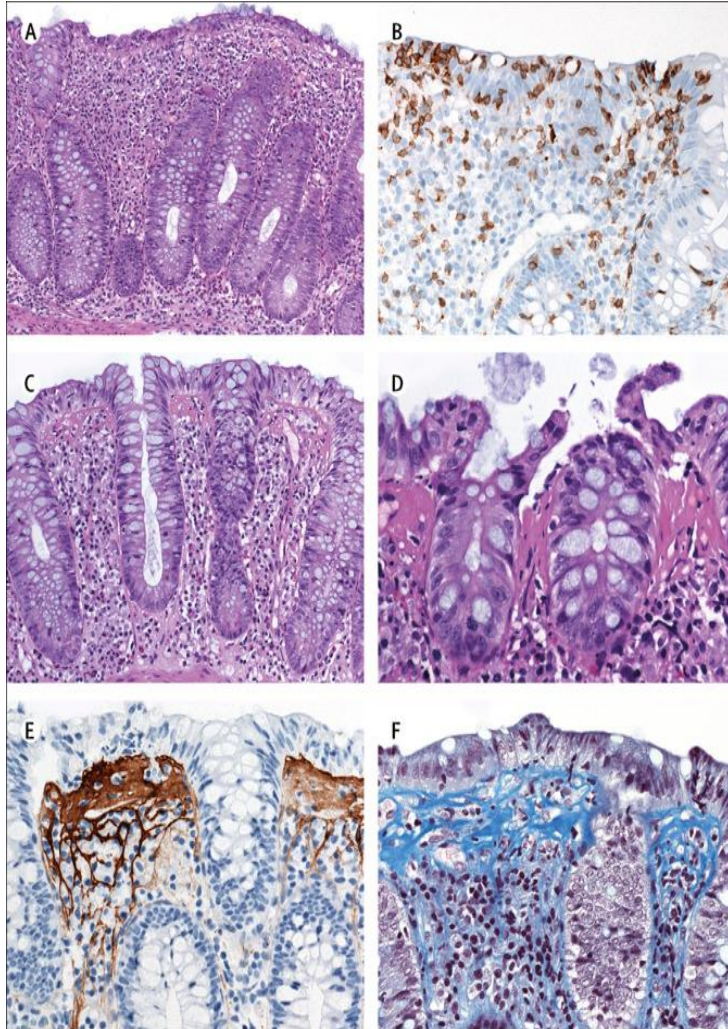
---

- Zaburzenie absorpcji i sekrecji płynów i elektrolitów
- Zaburzenia wchłaniania soli kwasów żółciowych
- Zaburzenia syntezy i degradacji koleganu
- Zakażenie
- Mechanizmy autoimmunologiczne
  
- Zaburzenia mikrobiomu i bariery jelitowej
- Reakcja na antygeny w przewodzie pokarmowym
  - Leki





# Patogeneza



Czynniki genetyczne

Czynniki „ze światła” jelita

Dysfunkcja bariery jelitowej

Dysfunkcja odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej

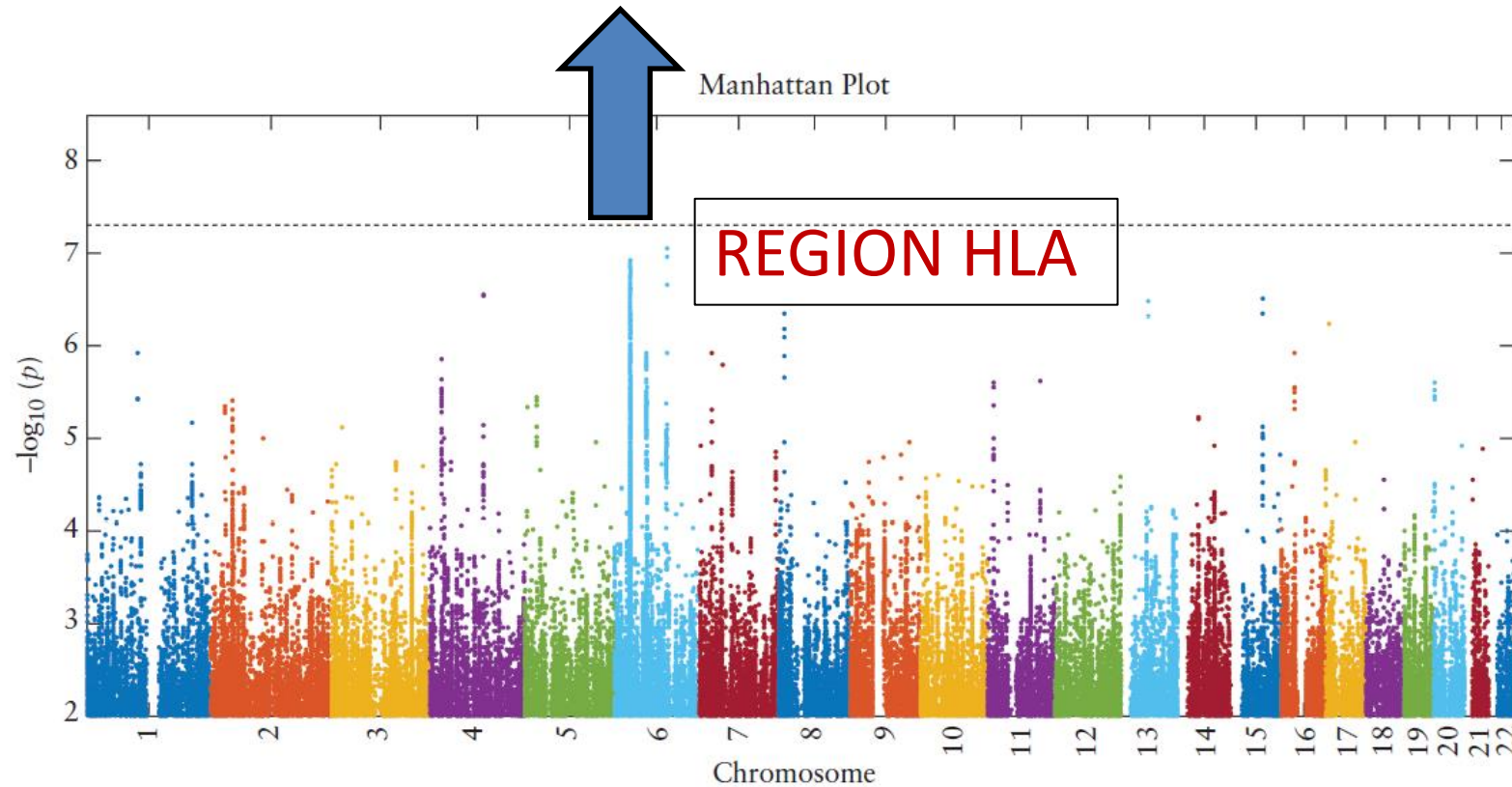
Dysfunkcja czynności neuroendokrynych jelita grubego

Czynniki ryzyka: płeć żeńska, palenie, choroby z autoagresji

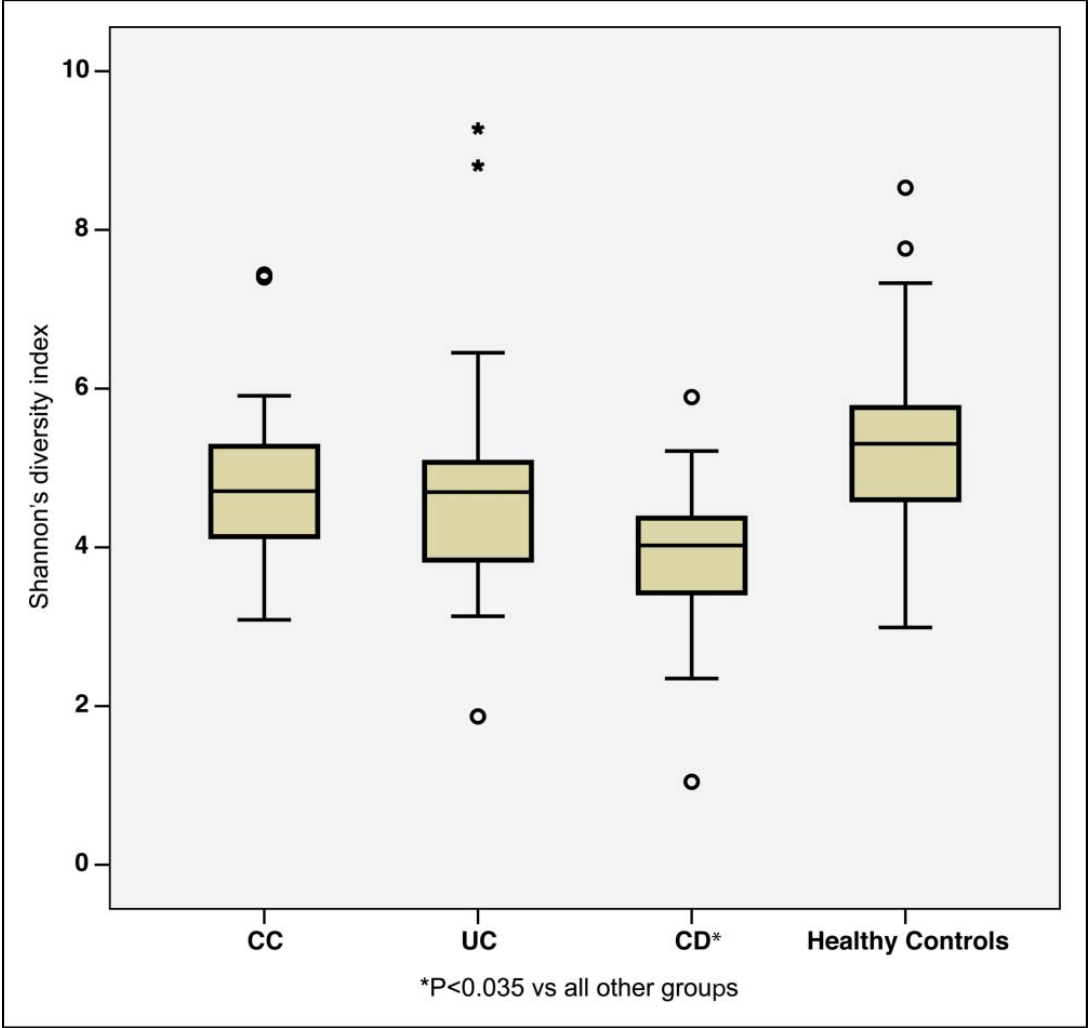


SNP	Allele frequency	Beta	SE	<i>p</i> -value
B_801	0.143	$4.3 \times 10^{-4}$	$9.4 \times 10^{-5}$	$3.9 \times 10^{-6}$
DRB1_301	0.147	$3.7 \times 10^{-4}$	$9.2 \times 10^{-5}$	$5.6 \times 10^{-5}$
DRB3_9901	0.655	$-2.6 \times 10^{-4}$	$6.9 \times 10^{-5}$	$1.5 \times 10^{-4}$
DRB3_101	0.166	$3.3 \times 10^{-4}$	$8.8 \times 10^{-5}$	$2.0 \times 10^{-4}$
DQA1_501	0.230	$2.9 \times 10^{-4}$	$7.8 \times 10^{-5}$	$2.1 \times 10^{-4}$
C_701	0.175	$3.2 \times 10^{-4}$	$8.6 \times 10^{-5}$	$2.4 \times 10^{-4}$
DQB1_201	0.148	$3.4 \times 10^{-4}$	$9.2 \times 10^{-5}$	$2.7 \times 10^{-4}$

Badania genetyczne  
(GWAS) potwierdzają  
udział czynników  
odpornościowych



# The Gut Microbiota in Collagenous Colitis Shares Characteristics With Inflammatory Bowel Disease -Associated Dysbiosis

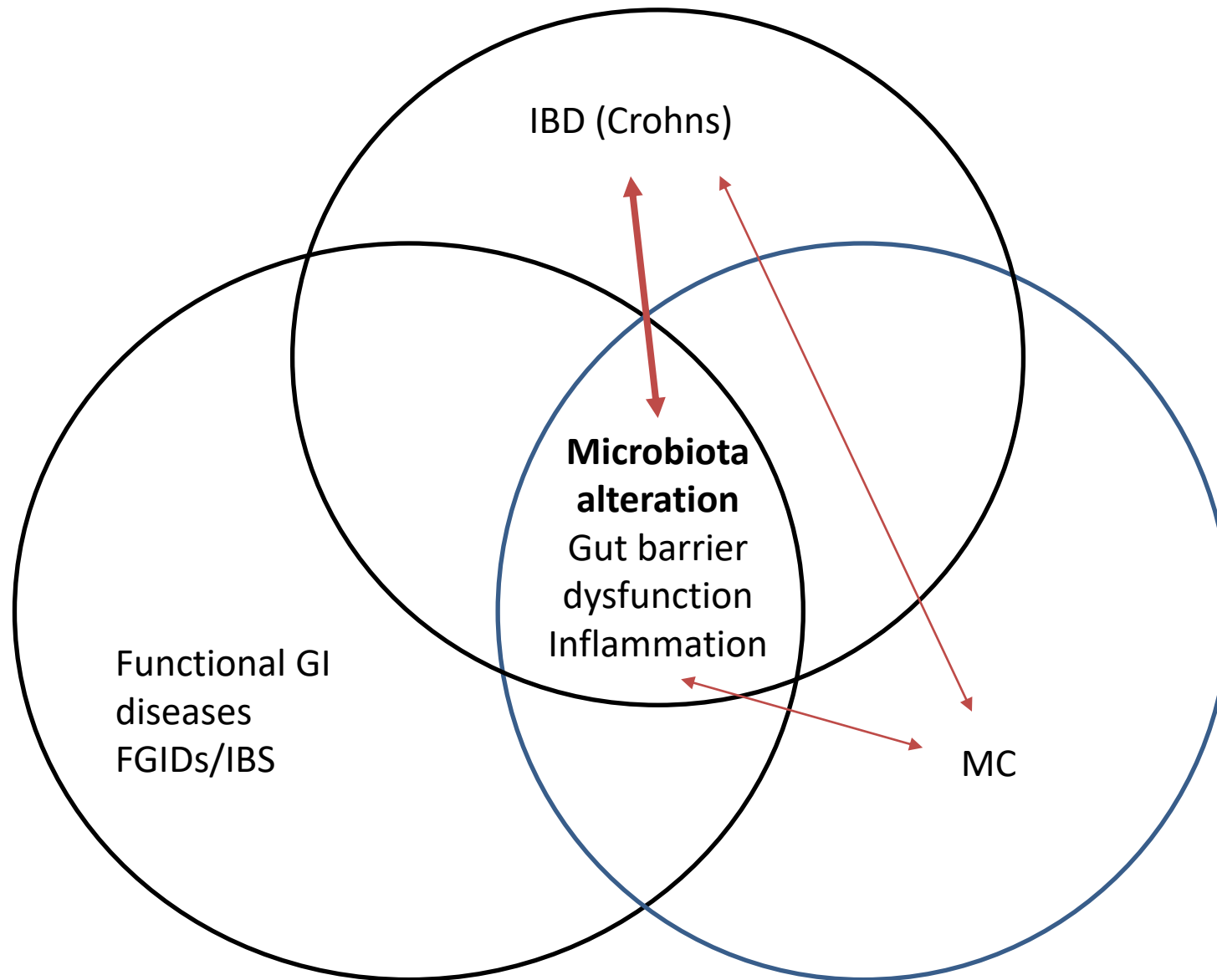




# Czynniki ryzyka IBD = predyspozycja do MC

Gene symbol	Gene/protein name	Key functions of the protein in the gut	Reference
<i>HNF4α</i>	Hepatocyte nuclear factor 4α	Regulation of the expression of intestinal cells genes including apolipoprotein A-I, A-IV, B, guanylyl cyclase C, CYP3A4, intestinal alkaline phosphatase, and meprin 1α	(30,31)
<i>CDH1</i>	E-cadherin	Maintaining the cell adhesion between intestinal epithelial cells; being component of adherens junctions	(31,32)
<i>MEP1A</i>	Meprin 1A	Cleaving laminin, TJ proteins and cytokines within brush-border membrane	(33)
<i>NOD2/CARD15</i>	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain family, member 15	Epithelial cells innate immunity activation	(34)
<i>ATG16L1</i>	Autophagy-related protein 16-1	Mediating NOD-2 directed autophagy	(35,36)
<i>Xbp1</i>	X-box-binding protein 1	Transcription factor; mediator of Paneth cell impairment and endoplasmic reticulum stress	(37)
<i>STAT3</i>	Signal transducer and activator of transcription 3	Survival and proliferation of intestinal epithelial cells while injured; mediating cytokine signaling	(38)
<i>CLDN*</i>	Claudin family (namely, claudins 1–5, 8, 15)	TJ structure component; barrier and ion and water channels forming	(39)
<i>GATM</i>	Glycine amidinotransferase	Endogenous creatine synthesis	(40)
<i>MUC3A</i>	Mucin 3A	Mucin in inner mucus layer	(41)
<i>MUC19</i>	Mucin 19	Mucin secretion in outer mucus layer	(42)

van Hemert S, Skonieczna-Żydecka K, Loniewski I, Szredzki P, Marlicz W. Microscopic colitis-microbiome, barrier function and associated diseases Ann Transl Med. 2018 Feb;6(3):39






# PATOGENEZA MC

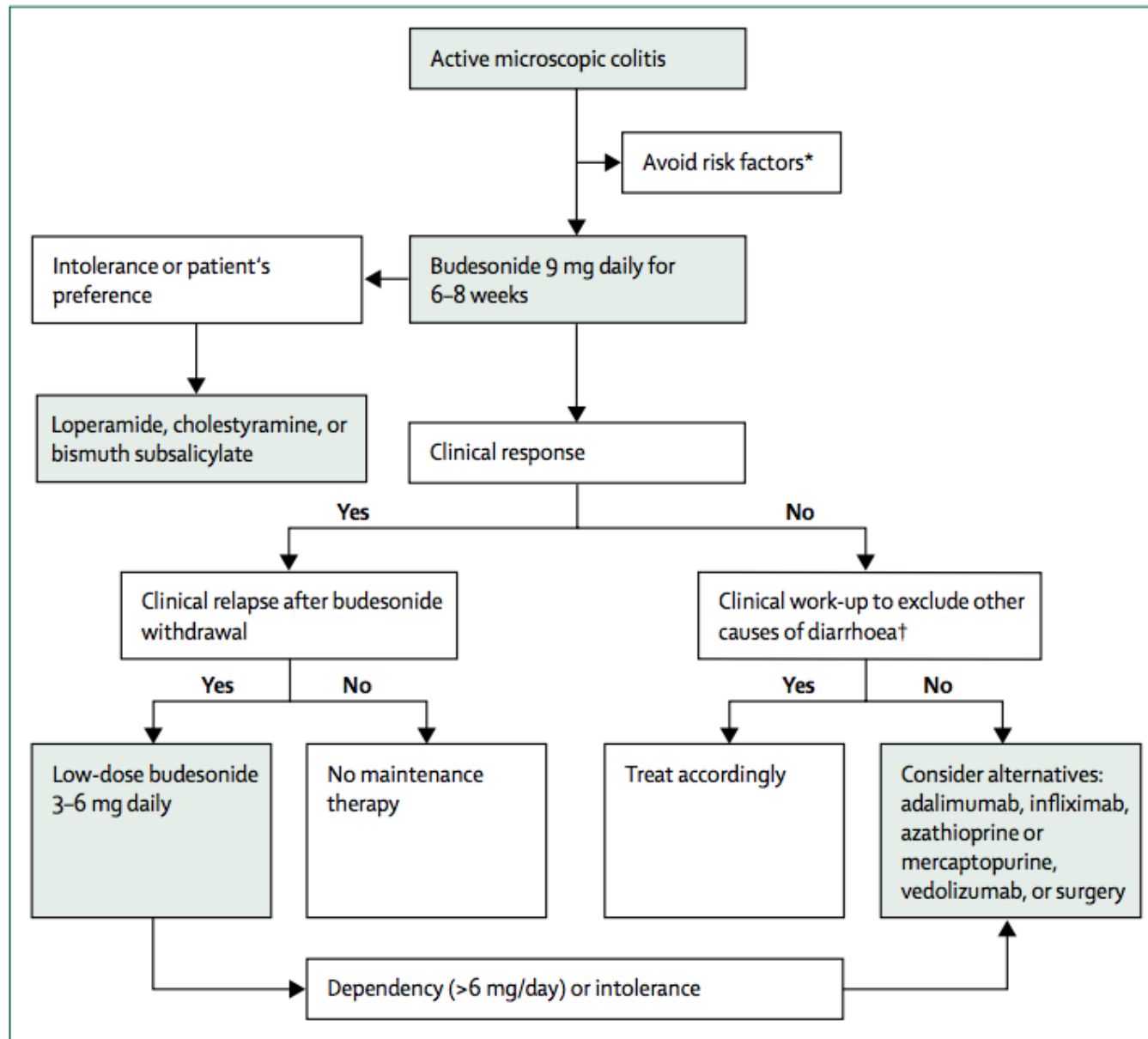
- Czynniki genetyczne (HLA) (*MAGI1, PTEN*)
- Zaburzenia wydzielania śluzu i mikrobioty jelitowej
- Zaburzenia bariery jelitowej i transportu przezłonowego
- Zaburzenia układu immunologicznego

Miehlke S i wsp. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;4(4):305-314

Le Bastard et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications Aliment Pharmacol Ther. 2018 Feb;47(3):332-345

# FMT może być rozwiązaniem ?

Loperamid 2-4 mg/d	_____	Niewielki efekt
Cholesteryamina 3x4g/d	_____	Brak efektu
Mesalazyna 2x800mg/d; 4 m-ce	_____	Brak efektu
Budesonid 1-3x3mg/d	_____	Dobry efekt, stop po 2 latach
Azatiopryna	_____	Efekty uboczne (wątroba)
Doksycyklina, 2x100mg/d; 10 dni	_____	Dobry, ale przejściowy efekt
1FMT (5x200ml, enema)	_____	Poprawa na 2 tygodnie 
2 FMT (300ml do kątnicy)	_____	Poprawa na 4 tygodnie 
3 FMT (300 ml do kątnicy)	_____	Remisja (normalizacja wypróżnień i BMI na 11 m-cy 



Miehlke et al., Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;4(4):305-314.

**Figure 5: Proposed algorithm for the therapeutic management of microscopic colitis**

\*Smoking, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton-pump inhibitors, and postmenopausal hormone therapy. †Bile acid malabsorption, coeliac disease, lactose intolerance, pancreas insufficiency, small intestine bacterial overgrowth.