

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

***Gastroenterologia:
Special issue
Colite microscopica***

Now free on-line
www.actabiomedica.it



Mattioli 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager
Luca Ranzato
Project Manager
Natalie Cerioli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES OF
PARMA

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Quaderno Speciale 1/2011

Gastroenterologia: Speciale “Colite microscopica”

3 Foreword

Case Reports

- 4 *Fabio Andrei, Emanuela Visconti, Omero Alessandro Paoluzzi, Italo Stroppa, Francesco Pallone*
Efficacia di beclometasone dipropionato nel trattamento della colite microscopica linfocitaria: descrizione di un caso clinico
- 8 *Antonio Ferronato, Monica Franco, Domenico Madia*
Uso del beclometasone dipropionato nel trattamento della colite collagenosica: un caso clinico
- 12 *Angelo Lauria, Natale Polimeni, Ferdinando Polimeni*
Colite linfocitica: esperienza clinica retrospettiva di un singolo Centro su 54 pazienti
- 17 *Roberto Lorenzetti, Salvatore Campo, Cesare Hassan, Angelo Zullo, Francesca Stella, Sergio Morini*
Terapia a lungo termine della colite collagenosica con beclometasone dipropionato orale. Descrizione di due casi clinici

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Marco Vitale - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA

Anna Butturini - Los Angeles, CA, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Raffaele Viridis - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
E-mail: edit@mattioli1885.com

Le coliti microscopiche

Le coliti microscopiche costituiscono un capitolo sempre più importante della pratica clinica gastroenterologica; per tale motivo abbiamo effettuato la scelta editoriale di proporre ai nostri lettori questo secondo Quaderno di Gastroenterologia di Acta BioMedica interamente dedicato a tale diffusa patologia.

La definizione colite microscopica rappresenta una sorta di “ombrello” che sottintende la colite collagena e la colite linfocitica. Nella colite collagena elemento fondamentale è il riscontro di un ispessimento della banda connettivale sottoepiteliale dovuto a linfociti T CD3 positivi ed eosinofili; nella colite linfocitica lo stesso ispessimento è invece dovuto all'aumento dei linfociti T CD3 e CD8 positivi; la diagnosi deve pertanto essere sempre ed esclusivamente di natura istologica. Le cause sono ignote e i dati in letteratura a riguardo sono ancora scarsi per poter far luce sui meccanismi patogenetici e sulle terapie.

Tali forme di colite si possono riscontrare anche nella celiachia.

La nostra esperienza clinica è fatta di solide basi teoriche, ma anche, e forse soprattutto, di quella interminabile teoria di situazioni e di quadri clinici singolari che abbiamo affrontato nella nostra professione.

Abbiamo pertanto scelto di proporre in un'unica soluzione 4 diversi casi clinici che avevano già trovato giusta collocazione in passati Quaderni, ma che uniti assieme offrono un quadro dettagliato della patologia e delle sue modalità terapeutiche con suggestivi e attuali spunti di riflessione.

*Dott. Silvio Danese
Divisione di Gastroenterologia
Istituto Clinico Humanitas
IRCCS in Gastroenterologia, Milano*

Efficacia di beclometasone dipropionato nel trattamento della colite microscopica linfocitaria: descrizione di un caso clinico

Fabio Andrei, Emanuela Visconti, Omero Alessandro Paoluzi, Italo Stroppa, Francesco Pallone

Centro di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma

Introduzione

Il caso clinico riportato riguarda il complesso capitolo delle coliti microscopiche, in particolare la colite linfocitaria, la cui diagnosi è spesso tardiva a causa dell'assenza di alterazioni della mucosa all'esame endoscopico ed invece evidenti all'esame istologico.

Dati anamnestici

Donna di anni 37, menarca a 12 anni, cicli regolari, coniugata con figli.

Non riferiva potus, non fumo, anamnesi farmacologica negativa.

Nell'anamnesi patologica remota riferiva colecistectomia per litiasi sintomatica.

Anamnesi familiare non significativa.

Descrizione del caso clinico

La paziente giunge alla nostra osservazione per comparsa di diarrea da circa 8 mesi, caratterizzata da 4-5 scariche/die di feci liquide, senza sangue e con muco abbondante, precedute da dolori addominali, brividi e talvolta nausea. Tale sintomatologia si presentava con una frequenza di circa 3-4 episodi al mese.

La paziente ha fatto risalire l'inizio della sintomatologia ad un passato episodio di presunta tossinfezione alimentare, contratta nel proprio ambiente lavorativo, che si manifestava con diarrea e vomito e veniva trattata con neomicina associata a bacitracina (Bimixin®) e probiotici. Tale terapia induceva la regres-

sione della sintomatologia diarroica, e la paziente godeva di un discreto benessere per circa 1 mese, dopo il quale compariva nuovamente diarrea in forma episodica.

A causa del persistere della sintomatologia ricorrente, la paziente si recava presso il proprio medico curante che le prescriveva l'esame endoscopico del tratto digestivo inferiore. La colonscopia, eseguita senza sedazione, veniva mal tollerata e pertanto era interrotta a livello del sigma prossimale, senza documentare alterazioni macroscopiche della mucosa. In quell'occasione non venivano prelevate biopsie del colon. Dopo circa 1 mese, la paziente, su consiglio di uno specialista gastroenterologo, eseguiva un test del respiro al lattosio, che dava esito negativo, ed un test del respiro al lattulosio, che mostrava la presenza di una eccessiva crescita batterica. Per tale motivo alla paziente veniva prescritta terapia con antibiotici (ciprofloxacina 500 mg cpr 1x2/die e metronidazolo 250 mg cpr 1x3), seguita da probiotici, con miglioramento del quadro clinico.

Dopo circa 2 settimane, in seguito al recidivare della diarrea, in forma anche più marcata, la paziente si recava a visita gastroenterologica nel corso della quale, nel sospetto di malattia celiaca, le veniva richiesto il dosaggio degli anticorpi anti-endomisio (EMA), anti-gliadina (AGA) e anti-transglutaminasi (anti-TG), che dava esito negativo, ed una esofago-gastroduodenoscopia con biopsie nella II porzione duodenale, con reperto nei limiti della normalità. Sulla base anche della precedente colonscopia parziale, che non aveva mostrato alterazioni macroscopiche della mucosa, veniva posta diagnosi di colon irritabile e alla pa-

ziente veniva prescritto un trattamento con antidiarroidici (Dissenten®), antispastici, antibiotici e probiotici, che venivano assunti con parziale beneficio.

Dopo circa 2 mesi, per il persistere della sintomatologia, associata a calo ponderale di circa 10 kg e stato di malessere generale, la paziente veniva ricoverata presso il nostro Centro di Gastroenterologia. Al momento del ricovero, la paziente era in discrete condizioni generali, modicamente disidratata, afebrile, e riferiva 4-6 evacuazioni/die di feci liquide, con abbondante muco, senza sangue, precedute da dolori addominali e brivido. All'anamnesi patologica remota, la paziente riferiva di essere stata operata di colecistectomia per litiasi sintomatica nel 2001, negava altre patologie degne di nota ed assunzione di farmaci diversi da quelli sopra indicati. All'esame obiettivo l'addome appariva trattabile, lievemente dolente ai quadranti di destra ed in mesogastrio, il timpanismo entero-colico era fisiologico, la peristalsi era presente e valida. Le indagini ematochimiche risultavano nella norma, incluso l'emocromo (GR 4.470.000, Hgb 14.4 Gb 5.600), gli indici di flogosi (VES 12, PCR 0.12), le proteine totali (6.8 g/dl), l'albuminemia (3.7 g/dl) ed il protidogramma elettroforetico. I marcatori virali per CMV, Herpes virus, Rosolia, HCV, HBV erano negativi, come anche gli autoanticorpi anti-muscolo liscio (ASMA), anti-muscolo striato (AMA), anti-nucleo (ANA). Marcatori tumorali, quali il CA 19-9 ed il CA-125, erano anch'essi nei limiti della norma. La paziente veniva sottoposta a colonscopia in sedazione profonda che documentava l'assenza di alterazioni macroscopiche della mucosa dell'intero colon e dell'ileo terminale. Prelievi biotici multipli dell'ileo e del colon mettevano in evidenza iperplasia linfatica dell'ileo terminale con mucosa nella norma, mentre nel colon era evidente un quadro flogistico caratterizzato da edema, lieve distorsione delle cripte ghiandolari ed infiltrato infiammatorio prevalentemente costituito da linfociti, compatibile con la diagnosi di colite linfocitaria.

Dopo aver intrapreso una terapia con mesalazina per os 2.4 g/die senza beneficio, la paziente veniva trattata con beclometasone dipropionato (BDP) (Clipper®) 5 mg cpr, al dosaggio di 10 mg/die per 1 settimana e successivamente di 5 mg/die per altre 3 settimane, in associazione a BDP 3 mg 60 ml per via topica, 1 clisma/sera, per 4 settimane. La paziente rispondeva immediatamente alla terapia con BDP, con

risoluzione completa dei sintomi dopo 1 settimana di trattamento, senza riferire nessuna recidiva clinica nei controlli clinici nei successivi 6 mesi di *follow-up*.

Discussione

La colite linfocitaria è una patologia infiammatoria della mucosa del colon così definita per la presenza di un modesto infiltrato linfocitico nella lamina propria rappresentato da linfociti CD8+, plasma cellule e macrofagi, come osservato per la prima volta nel 1989 da Lazenby (1). Tale condizione è stata osservata in associazione ad altre patologie autoimmunitarie, come la malattia celiaca e la patologia reumatica (2).

La sintomatologia della colite linfocitaria è caratterizzata da diarrea cronica acquosa, dolore addominale, a volte a calo ponderale, con esami ematochimici che mostrano, in una parte dei pazienti, anemia di grado medio ed ipoalbuminemia.

Poiché le caratteristiche clinico-istologiche della colite linfocitaria si riscontrano anche nella colite collagenosica, così definita per la presenza di una banda di collagene sub-epiteliale, è stato ipotizzato che queste coliti siano due momenti evolutivi di una stessa patologia che è stata denominata colite microscopica in quanto documentabile solo mediante esame istologico della mucosa colica altrimenti normale macroscopicamente. L'assenza di lesioni evidenti all'esame endoscopico può rendere difficile o ritardata la diagnosi della colite linfocitaria e questo, a sua volta, può forse essere responsabile della sua bassa incidenza che, secondo studi Europei ed Americani (3,4), è di circa il 3.1-4.4/100.000, con interessamento maggiore per il sesso femminile ed in particolare per la popolazione anziana. Tale ipotesi sembra essere sostenuta dall'evoluzione del presente caso, in cui la diagnosi di colite linfocitaria è stata raggiunta con ritardo causato, da una parte, da fattori anamnestici confondenti, quale l'anamnesi positiva per una tossinfezione alimentare, e, dall'altro, dalla negatività dell'aspetto macroscopico della mucosa colica ed ileale riscontrato nel primo esame endoscopico del tratto digestivo inferiore, dove non erano stati effettuati prelievi biotici. Questo, insieme alla mancanza di una valutazione istologica di alterazioni flogistiche della mucosa, ha deviato l'attenzione dell'iter diagnostico dapprima verso la sindrome da eccessiva crescita batterica, documentata

dal test del respiro al lattulosio, ed in seguito su patologie funzionali. Solo l'aggravamento dei sintomi ha spinto lo specialista ad effettuare un'altra colonscopia con prelievi biotici che ha condotto alla corretta diagnosi di colite linfocitaria.

Relativamente all'eziologia della colite linfocitaria, sebbene essa rimanga ancora da dimostrare, l'ipotesi più accreditata include il realizzarsi di processi infiammatori associati ad un'alterazione della risposta immunitaria epiteliale a stimoli dietetici o batterici (5). Alcuni Autori (6) hanno anche ipotizzato che l'uso di anti-infiammatori non steroidei (FANS) giochi un ruolo nell'eziologia di questa patologia, anche se tale tesi rimane ancora dibattuta.

La terapia della colite linfocitaria e della colite collagenosica è ancora largamente empirica e si basa su evidenze ottenute in piccoli gruppi di pazienti (7). Circa un terzo dei pazienti rispondono al trattamento con antidiarroici, come la loperamide, o ad agenti formanti massa, quale lo psyllium, anche se la risposta clinica non è associata ad un miglioramento del quadro istologico. Discreti risultati sono stati ottenuti con il salicilato di bismuto, grazie alla sua azione antiinfiammatoria, antidiarroica ed antibatterica, come già riportato nella colite ulcerosa e nella pouchite (8,9). Altri trattamenti utilizzati, come la mesalazina e gli acidi biliari, sembrano migliorare la diarrea e l'infiammazione, ma non in tutti i pazienti (10): lo scarso beneficio clinico del trattamento con mesalazina nel paziente del presente caso sembra confermare la variabilità dell'efficacia di questa molecola nella colite linfocitaria. L'uso di antibiotici, probiotici ed antidiarroici sembra essere in grado di indurre solo un parziale e temporaneo beneficio; tale ipotesi sembra confermata dalla limitata risposta clinica osservata nella paziente del presente caso in seguito alla somministrazione di neomicina e ciprofloxacina. Anche i glucocorticoidi, quali il prednisone, hanno dato buoni risultati, ma alla sospensione del trattamento è stata osservata frequentemente la recidiva clinica; inoltre, l'uso prolungato dello steroide può essere responsabile di effetti collaterali indesiderati anche importanti (11). Farmaci immunosoppressori, come l'azatioprina o la 6-mercaptopurina, si sono dimostrati efficaci (12), ma l'esperienza è limitata a pochi pazienti che non avevano risposto a terapia con mesalazina e/o steroidi. In alternativa ai glucocorticoidi, la budesonide, è attualmente

nella colite linfocitaria e nella colite collagenosica. Ad oggi sono stati eseguiti due studi controllati randomizzati verso placebo (13, 14), nei quali circa 60 pazienti sono stati trattati con budesonide cpr 9 mg/die per 6-8 settimane oppure placebo, con una remissione clinica significativamente più frequente ($P < 0.001$) nei pazienti che avevano assunto il farmaco attivo rispetto a quelli con placebo. Nella paziente del caso qui riportato è stato deciso di trattare la colite linfocitaria con BDP. La scelta di BDP è stata motivata dall'efficacia, riportata in letteratura (15) ed osservata nella pratica clinica, dell'azione antiinfiammatoria di tale farmaco nel trattamento della colite ulcerosa. La preferenza trova il suo razionale non solo nell'efficacia ma anche nel profilo di alta tollerabilità del BDP, la cui assunzione è seguita da una incidenza molto bassa di effetti collaterali rispetto alla terapia steroidea tradizionale con glucocorticoidi. La pronta risposta alla terapia con BDP osservata nel presente caso è in accordo con precedenti segnalazioni di singoli pazienti affetti da colite linfocitaria trattati con successo con BDP ed indica che BDP potrebbe essere il farmaco di riferimento in questa rara forma di colite, in particolare nei pazienti che non hanno risposto ad una precedente terapia con mesalazina. Tali evidenze, tuttavia, necessitano di conferme provenienti da studi randomizzati e controllati che valutino l'efficacia di BDP nelle coliti microscopiche su popolazioni più ampie ed omogenee.

Conclusioni

In conclusione, vista la discrepanza tra quadro endoscopico ed istologico nella colite linfocitaria, qualora ci si trovi di fronte ad un paziente con sintomi tipici di una colite clinicamente attiva in assenza di lesioni endoscopicamente documentabili è consigliabile procedere sempre al prelievo di campioni biotici multipli del colon e del retto al fine di ridurre al minimo la possibilità di mancare la diagnosi di una colite microscopica. La precoce identificazione di tale condizione, consente di intraprendere il più rapidamente possibile il trattamento più appropriato. Tra i farmaci disponibili, gli steroidi a rapido passaggio epatico, quali il BDP, sembrano essere molecole di riferimento per l'elevata probabilità di efficacia e la rapidità della risposta clinica del paziente.

Bibliografia

1. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18-28
2. Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990; 21: 1092-6.
3. Darrell S Pardi, Edward V Loftus, Jr, Thomas C Smyrk, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504-508
4. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-23
5. Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-55.
6. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683-6.
7. Stroehlein JR. Microscopic colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 231-6
8. Ryder SD, Walker RJ, Jones H, Rhodes JM. Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 333-8.
9. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29-36.
10. Schiller LR. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S27-30.
11. Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD003575
12. Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory, microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483-4.
13. Miehke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-84.
14. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52: 248-51
15. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-16.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Omero Alessandro Paoluzi
e-mail: info@ptvonline.it

Uso del beclometasone dipropionato nel trattamento della colite collagenosica: un caso clinico

Antonio Ferronato, Monica Franco, Domenico Madia

U.O.C. Gastroenterologia, Ospedali di Castelfranco Veneto e Montebelluna, ULSS 8 Asolo (TV)

Introduzione

Le coliti microscopiche sono clinicamente caratterizzate da diarrea cronica ed acquosa, senza sangue, frequentemente associate a dolore addominale e calo ponderale. Tipicamente, non si rilevano lesioni endoscopiche né particolari alterazioni bioumorali (lieve aumento della VES, presenza di leucociti fecali (1), anemia moderata e segni di malassorbimento come l'ipoalbuminemia), per cui la diagnosi è essenzialmente istologica. Si riconoscono due tipi di colite microscopica in base al quadro istologico: la colite linfocitica, caratterizzata dall'aumentato infiltrato linfocitico intraepiteliale (>25 linfociti intraepiteliali per 100 cellule epiteliali) (2), e la colite collagenosica, ove all'infiltrato linfocitario si aggiunge l'ispessimento della banda di collagene sottoepiteliale (normalmente spessa tra 1 e 7 mm, e più evidente al retto). Tale dato è alla base dell'ipotesi che la colite collagenosica rappresenti un'evoluzione della colite linfocitica (3). L'incidenza della colite linfocitaria è di 4.4 casi per 100.000, analogo ai 4.9 casi per 100.000 abitanti della colite collagenosica (4), ma tale dato appare sottostimato. Di fatto dal punto di vista clinico tale differenziazione non sembra essere importante. La localizzazione della malattia è il colon, ma ci sono casi in cui viene descritto anche un interessamento ileale, con aspetto istologico analogo a quello colico (5). Tale patologia colpisce maggiormente persone di sesso femminile in età adulta ed anziana. Numerose patologie su base autoimmune sono state associate alle coliti microscopiche, tra cui le patologie autoimmuni tiroidee, l'artrite reumatoide, il diabete mel-

lito, la sindrome di Sjögren, la sarcoidosi e la malattia celiaca. Mancano però ancora sufficienti evidenze scientifiche. È inoltre in fase di studio l'associazione tra coliti microscopiche ed assetto HLA (Human Leucocyte Antigens) (6). Nonostante manchino ancora adeguati studi prospettici sulla storia naturale della malattia, questa è comunque considerata favorevole in quanto la maggioranza dei pazienti va incontro alla risoluzione dei sintomi dopo qualche anno. Non esistono inoltre tutt'ora parametri clinici od istologici capaci di predire l'andamento clinico, la severità od il miglior approccio terapeutico per questi pazienti (2).

Dati anamnestici

Donna di 82 anni, casalinga, nubile, menopausa fisiologica. Altezza 165 cm, peso abituale 50 Kg (BMI 18,4).

Riferisce dieta varia ma tende ad alimentarsi poco, non fumo, non potus, no caffè, non allergie note.

Familiarità per diabete mellito tipo 2.

All'anamnesi remota si rileva: cardiopatia ipertensiva e stenosi serrata della valvola aortica (giudicata non operabile), gastrite cronica atrofico-metaplasica (diagnosticata nel 2002), pregressa colecistectomia per litiasi, reperto di cisti renali ed epatiche, poliartrosi e scoliosi destro-convessa per cui negli ultimi anni è stata ricoverata 2 volte in Reumatologia per trattamento intensivo con steroidi.

Terapia domiciliare: ASA 100 mg al dì, ramipril 5 mg al dì, amiloride 5 mg + idroclorotiazide 50 mg al

di, paracetamolo 500 mg + codeina 30 mg 3 volte al dì, metilprednisolone 4 mg a dì alterni, lansoprazolo 15 mg al dì.

Caso clinico

A maggio 2007 la paziente presenta astenia lieve ma ingravescente. Agli esami bioumorali di controllo si rileva anemia: emoglobina 11,6 g/dL (vn 12-15) ematocrito 34,3% (vn 37-47) sangue occulto fecale (con metodica immunologica) negativo. Dopo circa un mese è comparsa diarrea acquosa, con 5-10 scariche anche di notte e precedute da dolori addominali crampiformi, senza tracce sangue, anoressia, e saltuaria comparsa di febbre (fino a 37,5°C). La paziente viene trattata con loperamide al bisogno e fermenti lattici, senza beneficio, ed esegue anche una colonscopia: viene esplorato tutto il colon, con evidenza al sigma di diffuse petecchie. L'esame istologico su biopsie random del colon evidenzia discreta riduzione della muciparità ghiandolare, zone di erosione dell'epitelio superficiale ed intenso infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare comprendente granulociti eosinofili con aspetti di essudazione granulocitaria superficiale intraepiteliale ma senza evidenza di ascessi criptici. Il quadro non risulta diagnostico, e viene ipotizzata la natura infettiva od un danno di tipo ischemico. Viene quindi mantenuta la terapia in atto. A luglio 2007, dopo circa altri 20 giorni, per la persistenza dei sintomi e per le scadute condizioni generali (peso corporeo all'ingresso 43,6 Kg), viene ricoverata nel nostro ospedale. Gli esami bioumorali dimostrano: emoglobina 8,9, PCR 2,3 mg/dL (vn <0,5), albumina 3 g/dL. L'esame fisico-chimico delle feci dimostrava presenza di abbondante quantità di leucociti. Risultavano negativi o nella norma: chimotripsina fecale, coproculture, ricerca dei parassiti fecali, reazione di Widal-Wright, ricerca della tossina del *Clostridium difficile*, marcatori oncologici (CEA, GICA), anticorpi anti-transglutaminasi, p-ANCA, ASCA, ormoni tiroidei, gastrina, calcitonina, cromogranina A, VIP, acido 5-idrossi-indolacetico urinario delle 24 ore. La paziente ha inoltre eseguito varie indagini strumentali tra cui EGDS ed ecocardiogramma, che confermavano le pregresse diagnosi fatte di gastrite atrofica e cardiopatia ipertensiva

con stenosi aortica, ed un'ecografia addominale che evidenzia la presenza di steatosi epatica ed assenza di alterazioni a carico dell'albero biliare, del pancreas e delle vie urinarie. La paziente viene trattata con supplementazione alimentare parenterale, ciclo empirico di antibiotici (ciprofloxacina e metronidazolo), e loperamide in modo continuativo. Viene dimessa dopo 19 giorni di degenza con diagnosi di "diarrea cronica", in condizioni nutritive migliorate (peso alla dimissione 47 Kg), ma ancora con diarrea, anche se di minore intensità rispetto all'esordio.

Per la persistenza dei sintomi e per nuovo deperimento nutritivo la paziente è stata nuovamente ricoverata ad ottobre 2007. Viene ripetuta una nuova colonscopia, anche con ileoscopia retrograda, senza peraltro rilevare alterazioni macroscopiche, ed eseguite biopsie multiple in tutti i tratti esplorati: l'esame istologico pone diagnosi di colite collagenosica, rilevabile in tutte le sedi di biopsia.

Posta la diagnosi di colite collagenosica, la paziente inizia trattamento con budesonide 9 mg al dì per os, con iniziale beneficio, e viene dimessa.

Dopo altri 2 mesi la paziente torna alla nostra valutazione ambulatoriale lamentando ripresa dei sintomi (>6 scariche al dì di feci acquose). Non essendoci particolari rilievi anamnestici od obiettivi, si decide di sostituire il budesonide con il beclometasone dipropionato 15 mg al dì per os (una compressa da 5 mg tris in die). Tale trattamento ha portato beneficio con sensibile miglioramento dei sintomi in 15 giorni, per cui il trattamento è stato protratto per 4 mesi, durante i quali la sintomatologia è progressivamente regredita. Al termine dei 4 mesi, la paziente riferisce completo benessere. Attualmente la paziente riferisce alvo regolare, buon appetito ed il suo peso corporeo abituale, ed è in terapia di mantenimento con beclometasone dipropionato 5 mg per os al dì. Non si rilevano effetti collaterali derivanti dall'uso del farmaco. Considerata la durata di trattamento è stata proposta la sospensione della terapia.

Discussione

In questo caso clinico ci si trova di fronte alla presentazione clinica tipica della colite collagenosica:

donna con più di 80 anni, con diarrea acquosa e dimagrimento. Purtroppo, si osserva anche un ritardo diagnostico di circa 6 mesi. Ciò è dovuto sia alla presentazione clinica comune a molte altre patologie intestinali ben più frequenti, sia alla presenza di fattori anamnestici confondenti (cardiopatìa, gastropatia atrofica, assunzione cronica di ASA), sia alla mancata diagnosi istologica alla prima colonscopia, eseguita peraltro precocemente. Quest'ultimo dato riflette la difficoltà dell'anatomo-patologo stesso nell'identificare il tipo di patologia, dovuto principalmente a 2 fattori: il quadro istologico che spesso non è conclamato (nella colite collagenosica la diagnosi è agevole per la presenza, patognomonica, di una banda di collagene sottoepiteliale di spessore $>10 \mu\text{m}$ (7), nella colite linfocitaria l'entità dell'infiltrato linfoplasmacellulare può variare in base alla sede del campionamento biotico), e la scarsità dei campioni biotici da analizzare. Non esiste infatti accordo sul numero e la sede delle biopsie da ottenere per far diagnosi di colite microscopica ed il quadro endoscopico spesso non rilevante non induce l'endoscopista ad eseguire le biopsie. Si ritiene infatti che l'incidenza misurata di colite collagenosica possa essere legata anche al mancato campionamento biotico durante la colonscopia. Ne consegue che anche il ritardo diagnostico della malattia è tipicamente lungo (mesi, se non anni), come in questo caso.

Nel trattamento della colite collagenosica e delle coliti microscopiche in generale sono stati usati numerosi farmaci: loperamide, antibiotici, prebiotici, salicilato di bismuto, sulfasalazina, mesalazina, prednisone e budesonide (8), fino all'utilizzo nei casi refrattari anche di farmaci immunosoppressori come l'azatioprina ed il metotrexate (9).

Il beclometasone dipropionato è anch'esso uno steroide a rapida metabolizzazione epatica, pertanto con un buon profilo di sicurezza (10) e si differenzia dal budesonide per la distribuzione più omogenea a livello colico (11) e per avere un effetto più sostenuto: il beclometasone dipropionato viene inizialmente metabolizzato dal CYP3A4 in beclometasone monopropionato, la sostanza attiva, che viene successivamente metabolizzata in beclometasone, sostanza a bassa attività. Sinora l'uso del beclometasone dipropionato nelle coliti microscopiche è segnalato solo in case reports (12), ma la tipologia del farmaco, il meccanismo

d'azione, le caratteristiche farmacocinetiche, la buona tollerabilità e la nota efficacia nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, in particolare nella colite ulcerosa (10), ne fanno presupporre un possibile utilizzo anche nelle coliti microscopiche.

Nel caso clinico in discussione, la scelta iniziale del budesonide era legata ai dati della letteratura ed al buon profilo di sicurezza del farmaco, mentre la scelta di passare al beclometasone dipropionato fu dovuta all'osservazione che all'esame istologico venivano descritti segni di colite collagenosica in tutti i tratti colici. È pertanto possibile che la paziente non abbia risposto alla budesonide ma al beclometasone dipropionato per la caratteristica di quest'ultimo di agire in modo più esteso in tutti i tratti colici e per la maggiore biodisponibilità. Tali osservazioni necessitano comunque di conferme derivanti da studi randomizzati e controllati eseguiti su popolazioni ampie ed omogenee di pazienti con colite microscopica. In conclusione, il beclometasone dipropionato potrebbe rappresentare un nuovo ed efficace mezzo terapeutico nelle coliti microscopiche.

Bibliografia

1. Zins BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (5): 430-3.
2. Wang N, Dumot JA, Achkar E, Easley KA, Petras RE, Goldblum JR. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table: a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (9): 1068-74.
3. Baert F, Wouters K, D'Haens G, et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45 (3): 375-81.
4. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53 (3): 346-50.
5. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, et al. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (11): 1484-92.
6. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Ilonen J, Karttunen RA. Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 (4): 276-82.
7. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presenta-

- tion and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39 (6): 846-51.
8. Tagkalidis P, Bhathal P, Gibson P. Microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (3): 236-48.
 9. Stroehlein JR. Microscopic colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10 (3): 231-6.
 10. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (6): 1109-16.
 11. Levine DS, Raisys VA, Ainardi V. Coating of oral beclomethasone dipropionate capsules with cellulose acetate phthalate enhances delivery of topically active antiinflammatory drug to the terminal ileum. *Gastroenterology* 1987; 92 (4): 1037-44.
 12. Andrei F, Visconti E, Paoluzi OA, Stroppa I. Efficacia di beclometasone dipropionato nel trattamento della colite microscopica linfocitaria: descrizione di un caso clinico. *Acta Biomed* 2008; 79; *Quaderno di Gastroenterologia I*: 31-4.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Ferronato
E-mail: antonio.ferronato@ulssasolo.ven.it

Colite linfocitica: esperienza clinica retrospettiva di un singolo Centro su 54 pazienti

Angelo Lauria, Natale Polimeni, Ferdinando Polimeni

U.O. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Bianchi - Melacrino - Morelli, Reggio Calabria

Introduzione

La colite linfocitica (CL) appartiene, insieme alla colite collagenosica, al gruppo delle coliti microscopiche. La diagnosi di tali affezioni è esclusivamente istologica, con le specifiche caratteristiche riscontrabili su mucosa colica microscopicamente normale o quasi normale (1-2). La CL, caratterizzata sul piano clinico da diarrea cronica, è divenuta negli ultimi anni una entità sempre più frequente, grazie soprattutto alla sua maggiore conoscenza, e alla applicazione di una strategia diagnostica ottimale (3-4).

Obiettivi

Lo scopo di questo studio è presentare la nostra esperienza retrospettiva di singolo centro nella diagnosi, nel trattamento e nel monitoraggio di una coorte di pazienti affetti da colite linfocitica.

Materiali e metodi

Pazienti affetti da CL diagnosticati nel periodo 2003-2008 sono stati inclusi in questo studio, derivanti tutti da unico centro, con diarrea cronica di durata almeno di 4 settimane.

La diagnosi di CL è stata posta secondo criteri istopatologici ben definiti, ovvero: aumento dei linfociti intraepiteliali > 20 per ogni 100 cellule epiteliali; danno epiteliale con o senza deplezione mucinica; infiammazione nella lamina propria composta prevalentemente da cellule mononucleate (5).

Una colonscopia totale con biopsie multiple (almeno due per ogni sito) da vari segmenti colici (colon

destro; colon trasverso; colon sinistro) era richiesta, e questo al fine di evitare di sottodiagnosticare le coliti microscopiche, fenomeno che avviene nel 10-40% dei casi allorché la colonscopia con biopsie multiple non è totale (6-7).

La colonscopia è stata eseguita in sedazione profonda (propofol) con assistenza anestesiológica nella maggioranza dei casi (179/257) (69.6%).

Sono stati esclusi pazienti con diarrea cronica legata ad altre cause, eccetto la malattia celiaca, e quelli in cui una chiara origine infettiva veniva dimostrata mediante esami coproculturali.

Tutti i dati clinico-endoscopici sono stati valutati retrospettivamente, così come la prevalenza di malattie associate e l'utilizzo di farmaci.

L'andamento clinico è stato classificato in singolo attacco, recidivante o continuo in base al comportamento della sintomatologia; una routine ematochimica comprensiva degli indici di flogosi (VES, PCR) è stata eseguita in tutti i pazienti al momento della diagnosi.

Sono stati annotati i trattamenti utilizzati, sia di prima che di seconda linea; la remissione clinica è stata definita come scomparsa dei sintomi. Pazienti sottoposti a terapie di associazione sono stati esclusi dalla analisi. Ove possibile, sono stati registrati durata delle terapie e momento della recidiva clinica.

Risultati

Pazienti

Dal gennaio 2003 al dicembre 2008 presso il nostro centro sono state eseguite 257 colonscopie totali con biopsie multiple per diarrea cronica con riscontro di normalità o quasi normalità endoscopica. Di queste, in 54 pz.

(21%) è stata riscontrata una colite linfocitica (CL). Dei 54 pazienti 35 erano donne e 19 uomini, con rapporto F/M 1.85/1; l'età media era di 51.7 anni (range 20-88). Il sintomo prevalente era la diarrea cronica (100%); altri sintomi comuni erano il dolore addominale (51%), il dimagrimento (18%). Una alterazione degli esami di laboratorio è stata riscontrata in una piccola percentuale di casi: aumento della PCR (16.6%), anemia sideropenica (9%) (Tab. 1,2).

Endoscopia e Istologia

In 11/54 pz. (20%) sono state riscontrate alterazioni endoscopiche minori (edema, aree di eritema, alterazioni del disegno vascolare). Le biopsie, eseguite a livello di colon destro, colon trasverso e colon sinistro, hanno dimostrato le tipiche caratteristiche della CL rispettivamente in 49/54 pz. (90%) a livello del colon destro; 35/54 (65%) a livello del colon trasverso, in 41/54 (76%) a livello del colon sinistro, per cui il colon destro è stata la sede con maggiore capacità diagnostica. Unica sede istologica di CL è stata in 7 casi (13%) il colon destro, 3 (5.5%) il colon trasverso, 1 (1.8%) il colon sinistro (Tab. 2).

Malattie associate

In 22 pz. (40%) sono state riscontrate malattie associate autoimmuni o infiammatorie; in 6 casi (11%) vi erano più patologie associate. Le malattie più frequenti sono state celiachia (22%), tiroidite di Hashimoto (16.6%), diabete mellito (7.5%), artrite reumatoide (3.7%), psoriasi (1.8%). In particolare su 12 pazienti celiaci sette erano già stati diagnosticati in precedenza, e a causa di diarrea ricorrente nonostante una corretta dieta aglutinata sono stati studiati ed è stata

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio

N° pazienti	54
Sesso (M / F)	19/35
Età media (range)	51.7 (20-88)
<i>Sintomi / Segni</i>	
	N° Pz.(%)
Diarrea cronica	54 (100)
Dolore addominale	28 (51)
Dimagrimento	10 (18)
PCR >	9 (16.6)
Anemia sideropenica	5 (9)

diagnosticata CL con conseguente trattamento farmacologico; in cinque casi la diagnosi di celiachia è stata contestuale a quella di CL, con necessità di terapia farmacologica della CL più dieta aglutinata in 4 casi, e solo dieta aglutinata in un caso (Tab. 3).

Uso di farmaci

In 13 pz. (24%) si è ipotizzato un ruolo etiologico di farmaci nella genesi della CL. Sei pz. (11%) assumevano inibitori della pompa protonica (IPP) (Esomeprazolo 2, Lansoprazolo 2, Omeprazolo 1, Rabeprazolo 1); sei pazienti (11%) assumevano fans; due pz. (3.7%) ticlopidina; un paziente assumeva contemporaneamente due farmaci, lansoprazolo e ticlopidina. La sintomatolo-

Tabella 2. Prevalenza Colite Linfocitica e sede istologica

	N° Pz. (%)
N° colonscopie totali + biopsie multiple per diarrea cronica	257 (100)
<i>Prevalenza colite linfocitica</i>	54 (21)
Alterazioni endoscopiche minori (edema, eritema, alterazioni disegno vascolare)	11 (20)
<i>Sede istologica</i>	
Colon destro	49 (90)
Colon traverso	35 (65)
Colon sinistro	41 (76)

Tabella 3. Malattie associate e uso di farmaci

	N° Pz. (%)
<i>Malattie associate</i>	22 (40)
Celiachia	12 (22)
Tiroidite di Hashimoto	9 (16.6)
Diabete mellito	4 (7.5)
Artrite reumatoide	2 (3.7)
Psoriasi	1 (1.8)
<i>Farmaci</i>	13 (24)
Inibitori della pompa protonica (IPP)	6 (11)
Esomeprazolo	2 (3.7)
Lansoprazolo	2 (3.7)
Omeprazolo	1 (1.8)
Rabeprazolo	1 (1.8)
Fans	6 (11)
Ticlopidina	2 (3.7)

gia diarroica è insorta in media dopo 34gg dall'assunzione del farmaco (range 7-105gg) ed è completamente regredita in due casi dopo sospensione dei farmaci (un caso esomeprazolo; un caso lansoprazolo e ticlopidina). Negli altri 11 pazienti, è stato possibile sospendere la terapia sospetta in 9 casi, ma senza miglioramento sintomatico, per cui in tutti gli undici pz. è stato necessario un trattamento farmacologico della CL (Tab. 3).

Andamento clinico e follow-up

L'andamento clinico è stato valutabile in 47/54 pz. (83%), ed è stato recidivante nel 58%, singolo attacco nel 38%, continuo nel 4% dei casi. In 3 pazienti con attacco singolo la remissione è stata non farmacologicamente indotta, bensì dovuta a sospensione di farmaci (due casi), dieta aglutinata in una pz. celiaca di nuova diagnosi (un caso). Il follow-up medio è stato di 27 mesi (range 6-72 mesi) (Tab. 4).

Tabella 4. Follow-up e andamento clinico

Follow-up medio (range)	27 mesi (6-72)
<i>Andamento clinico (%)</i>	
N° Pz.	47/54
Singolo attacco	18 (38)
Recidivante	27 (58)
Continuo	2 (4)

Tabella 5. Terapia iniziale

<i>Farmaci</i>	<i>Utilizzo</i>	<i>Remissione clinica</i>
	<i>N° Pz. (%)</i>	<i>N° Pz. (%)</i>
5-ASA	23 (45)	10 (43)
Beclometasone	15 (30)	13 (87)
Budesonide	7 (14)	5 (71)
Prednisone	6 (11)	5 (83)
Totale	51 (100)	33 (65)

Tabella 6. Terapia nei pz. non responders alla terapia iniziale

<i>Farmaci</i>	<i>Pz. non responders</i>	<i>Terapia successiva</i>	<i>Remissione clinica N° Pz. (%)</i>
5-ASA	5	Beclometasone 2/5	1 (50)
		Prednisone 3/5	2 (66)
Beclometasone	2	Prednisone 2/2	2 (100)
Budesonide	2	Beclometasone 2/2	2 (100)
Prednisone	1	Beclometasone 1/1	1 (100)
<i>Totale</i>	<i>10</i>		<i>8 (80)</i>

Risposta alla terapia

Nella tabella 5 sono riportati i tassi di utilizzo e di remissione clinica dei vari farmaci usati come terapia di prima linea nella CL; 51/54 pz. sono stati sottoposti a trattamento farmacologico. Il 5-ASA (Mesalazina) è stato impiegato alla dose di 1.6-3.2 grammi per 25-40 gg con una remissione complessiva in 10/23 pz. (43%); il Beclometasone, alla dose di 10 mg per 21-45 gg e poi a scalare alla dose di 5 mg per 7-21 gg ha ottenuto la remissione clinica in 13/15 pz. (87%). La Budesonide, utilizzata alla dose di 9 mg per 30-60 gg e poi alla dose di 3-6 mg per 30-45 gg è stata efficace in 5/7 pz. (71%); il Prednisone, alla dose di 25-40 mg per 21-30 gg e poi a scalare è stata efficace in 5/6 pz. (83%). Il tasso complessivo di remissione clinica con la terapia di prima linea è stato del 65% (33/51 pz.). Dei 18 pz. non responders alla terapia iniziale in otto precedentemente trattati con Mesalazina è stata impiegata una terapia di associazione, e quindi sono stati esclusi dalla analisi per cui sono valutabili i risultati in 10 pazienti in cui è stato ottenuto un tasso complessivo di risposta del 80%, con Prednisone e Beclometasone parimenti efficaci. Le dosi e i tempi dei farmaci utilizzati come terapia di seconda linea sono sovrapponibili a quelli della terapia di prima linea (Tab. 6). Analizzando i vari gruppi di pazienti sottoposti a terapia, si segnala la notevole efficacia del Beclometasone nei celiaci (remissione clinica in 10/11; 91%). In 27 pz. (58%) l'andamento della CL ha assunto un corso recidivante, con necessità di cicli di terapia ripetuti nel tempo. Dopo 9-28 mesi di follow-up (media 18 mesi) è stata eseguita una colonscopia di controllo con biopsie multiple in 16 pz. che hanno avuto risposta clinica con i vari trattamenti farmacologici; tra questi 11/14 pz. (78%) che hanno risposto agli steroidi hanno ottenuto la remissione istologica (Tab. 7).

Discussione

La colite linfocitica è una patologia emergente, appartenente al gruppo delle coliti microscopiche, che negli ultimi anni è stata riscontrata nel 10-20% di tutti i pazienti studiati per diarrea cronica con colonscopia normale (1-8-9). Tale dato appare correlato a una migliorata conoscenza della patologia, e a una efficace strategia diagnostica: colonscopia totale più biopsie in sedi coliche multiple in pazienti con diarrea cronica e quadro macroscopico di normalità (3).

Il dato di prevalenza da noi riscontrato, 21% è in linea con i dati della letteratura, specie quelli riguardanti casistiche con pazienti più anziani; il rapporto F/M (1.85/1) è anche coerente con precedenti studi (1-2-8), differisce invece, l'età media più giovane (51.7 anni) e ciò è potenzialmente ascrivibile a due fattori: atteggiamento diagnostico aggressivo verso il colon irritabile a varietà diarroica, patologia tipica della giovane-media età (il 50% dei nostri pazienti con CL rientra nei criteri di Roma per la diagnosi di colon irritabile) e la presenza nella nostra popolazione di molti pazienti celiaci (22%), la cui età media (31 anni) abbassa quella complessiva (10-11).

I sintomi clinici riportati maggiormente oltre la diarrea cronica, dolore addominale e dimagrimento, presentano nella nostra casistica frequenza simile a quella di analoghi studi precedenti. L'andamento clinico prevalentemente recidivante riscontrato nel 58% dei nostri pazienti, conferma quanto precedentemente segnalato, così come il decorso benigno nel tempo (nessun caso di cancerizzazione del colon, di intervento chirurgico, di mortalità) e la assente o bassa incidenza di modifica della diagnosi nel follow-up (nessun caso di trasformazione in colite collagenosica, colite ulcerosa e malattia di Crohn) (1-9-11-12).

Tabella 7. Remissione istologica

<i>Remissione clinica ottenuta con:</i>	<i>Remissione istologica (controllo in 16/54 pz.)</i>
	N° Pz. (%)
5-ASA	1/2 (50)
Beclometasone	5/6 (83)
Budesonide	3/4 (75)
Prednisone	3/4 (75)
Totale	12/16 (75)

Un dato di rilievo è quello istologico; il colon destro è stata la sede con maggiore attendibilità diagnostica (90%). Anche se nessuna sede da sola ha avuto il 100% di attendibilità, e quindi si conferma la necessità di prelievi istologici multipli separati. Se non fossero state eseguite biopsie al colon destro e trasverso in 10 casi (18.5%), sarebbe stata omessa la diagnosi; tale dato è in linea con quanto già conosciuto (10-40% di missing rate in caso di semplice sigmoidoscopia) (1-6-7).

Malattie associate sono state riscontrate nel 40% dei casi; tra esse spiccano quelle a componente autoimmune, specie celiachia (22%) e tiroidite di Hashimoto (16.6%), a conferma di una probabile genesi immunitaria in un sottogruppo di pazienti affetti da CL (1-2-13).

Un ruolo etiologico dei farmaci è stato sospettato nel 24% dei pazienti; i farmaci coinvolti (IPP, Fans, Ticlopidina) erano già stati segnalati in precedenti studi (8-14). Soltanto in due casi (3.7%) però la sospensione dei farmaci (un caso Esomeprazolo e un caso Ticlopidina e Lansoprazolo) ha portato alla remissione clinica.

La terapia della CL rappresenta sicuramente il tema più intrigante. Ci sono ampi riferimenti in letteratura sull'efficacia dei corticosteroidi orali (1, 8, 12, 15-18).

Il nostro studio di popolazione retrospettivo e non controllato, che abbraccia un periodo di sei anni, dal 2003 al 2008, risente pertanto delle modifiche terapeutiche man mano intervenute nel tempo; abbiamo progressivamente abbandonato la terapia con 5-ASA, scarsamente efficace (43%), e abbiamo utilizzato steroidi tradizionali (Prednisone) e topici (Budesonide e Beclometasone) con una efficacia complessiva degli steroidi maggiore dell'80%, con una buona risposta anche in termini di remissione istologica, ove si è potuto procedere a un controllo endobiotico a distanza.

A causa della natura benigna ma particolarmente recidivante della CL, abbiamo sempre più utilizzato steroidi topici, maggiormente adatti a un trattamento ciclico e/o prolungato; la nostra scelta è caduta principalmente sul Beclometasone, a causa delle caratteristiche farmacocinetiche, la buona tollerabilità, la nota efficacia nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, specie la colite ulcerosa, e la probabile migliore distribuzione a livello colico rispetto alla Budesonide (19-20-21).

In particolare il Beclometasone è risultato efficace come terapia sia di prima che di seconda linea, con

raggiungimento della remissione clinica complessiva in 17/20 pazienti trattati (85%), e della remissione istologica in 5/6 pazienti (83%), con un ottimo profilo di sicurezza; da sottolineare l'estrema efficacia nei pazienti celiaci (remissione in 10/11; 91%).

Alla luce di questa segnalazione riteniamo necessari in futuro studi clinici randomizzati prospettici sull'efficacia del Beclometasone nella terapia della colite linfocitica.

Conclusioni

Riassumendo, i nostri dati sono simili a quelli di studi precedenti sulla colite linfocitica (CL) riguardo prevalenza, sesso, sintomatologia, andamento clinico recidivante, importanza della colonscopia totale con biopsie multiple, malattie associate, ruolo etiologico di farmaci, tasso di risposta alla terapia, specie steroidea. Un dato significativo è la possibilità che la CL colpisca pazienti più giovani di come abitualmente segnalato; ciò potrebbe essere dovuto a un atteggiamento diagnostico particolarmente aggressivo in soggetti classificati come portatori di colon irritabile varietà diarroica e alla presenza nella nostra casistica di molti pazienti celiaci giovani; tali aspetti necessitano chiaramente di una conferma in successivi studi. Come novità viene inoltre segnalato un ruolo terapeutico importante per il Beclometasone, che è stato estensivamente valutato in questo studio e la cui efficacia va ulteriormente confermata in studi prospettici controllati.

Bibliografia

- Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Microscopic colitis: A review. *Am J Gastr* 2002; 97, 4:794-802
- Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C: Systematic review: microscopic colitis. *Alim Pharm Ther* 2006; 23: 1525-34
- Harewood GC, Olson JS, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA: Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a national endoscopic database. *Gastr End* 2005; 61, 3: 371-5
- Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S: Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastr* 2008; 14, 48: 7280-8
- Warren BF, Edwards CM, Travis SP: "Microscopic colitis": classification and terminology. *Histopathol* 2002; 40: 374-6
- Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M: Pitfalls and errors in the diagnosis of collagenous and lymphocytic colitis. *J of Crohn and Colitis* 2008; 2: 343-7
- Thijs WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ: Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *Nether J Med* 2005; 63, 4: 137-40
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C: Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536-41
- Pardi DS: Microscopic colitis an update. *Infl Bow Dis* 2004; 10, 6: 860-70
- Limsui D, Pardi DS, Camilleri M et al: Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Infl Bow Dis* 2007; 13: 175-181
- Kao KT, Pedraza BA, McClune AC et al: Microscopic colitis: A large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastr* 2009, 15 (25): 3122-7
- Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastr* 2002; 97: 2829-33
- Fine KD, Do K, Schulte K et al: High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastr* 2000; 95: 1974-82
- Beaugerie L, Pardi DS: Review article: drug-induced microscopic colitis-proposal for a scoring system and review of the literature. *Alim Phar Ther* 2005; 22: 277-84
- Chande N, Mac Donald JK, Mc Donald JWD: Interventions for treating microscopic colitis: A Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. *Am J Gastr* 2009; 104: 235-41
- Miehlke S, Madisch A, Karimi D et al: Budesonide for treatment of lymphocytic colitis-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2007; 56 Suppl III: A156
- Miehlke S, Madisch A, Karimi D et al: Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroent* 2009; 136: 2092-100
- 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 Gastr Hep* 2007; 22: 809-14
- Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A et al: Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Alim Phar Ther* 2002; 16, 6: 1109-16
- Campieri M, Adamo S, Valpiani D et al: Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Alim Phar Ther* 2003; 17: 1471-80
- Steed KP, Hooper G, Ventura P, Musa R, Wilding JR: The in vivo behaviour of a colonic delivery system: a pilot study in man. *Int J Pharm* 1994; 112: 199-206

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Angelo Lauria
E-mail: angelo.lauria@tiscali.it

Terapia a lungo termine della colite collagenosica con beclometasone dipropionato orale. Descrizione di due casi clinici

Roberto Lorenzetti¹, Salvatore Campo¹, Cesare Hassan¹, Angelo Zullo¹, Francesca Stella², Sergio Morini¹

¹UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, PTP Nuovo Regina Margherita, Roma

²UOC di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Introduzione

La colite collagenosica, che con la colite linfocitica fa parte del gruppo delle "coliti microscopiche", rappresenta una causa relativamente comune di diarrea cronica non ematica, particolarmente nel sesso femminile, con un picco di incidenza intorno ai 65 anni (1,2). Caratteristica di questa patologia è l'assenza di lesioni della mucosa colica rilevabili all'esame endoscopico, per cui è necessario effettuare prelievi biotipici multipli per ottenere la diagnosi (3). All'esame istologico si rileva tipicamente la presenza di un ispessimento dello strato di collagene subepiteliale (>10 µm) ed un incremento della quota di linfociti nella lamina propria. L'etiologia della colite collagenosica rimane ancora indefinita. Tuttavia, sono state formulate varie ipotesi tra cui quella genetica, un'alterata risposta mucosale ad agenti lumenali, ed un'origine autoimmune (2). Inoltre, l'insorgenza della malattia è stata correlata all'assunzione di numerosi farmaci quali lansoprazolo, ranitidina, carbamazepina, simvastatina ed, in particolare, FANS e ticlopidina (4). Caratteristicamente, nei casi associati alle terapie farmacologiche, la sospensione del farmaco abitualmente comporta la regressione della sintomatologia entro pochi mesi (4). Al contrario, nei casi in cui non venga individuato un potenziale agente causale la malattia tende a presentare un andamento cronico-ricorrente che può incidere negativamente sulla qualità di vita e richiedere terapie a lungo termine.

Sebbene l'efficacia del beclometasone dipropionato (BDP) orale sia stata dimostrata nella colite ulce-

rosa (5,6), i dati sull'effetto di questo farmaco nelle coliti microscopiche sono ancora scarsi.

Caso clinico 1

Una paziente di 58 anni (MM) è giunta alla nostra osservazione nell'Ottobre 2006 per la persistenza, da oltre 1 anno, di una sintomatologia caratterizzata da diarrea (3-4 evacuazioni/die di feci liquide senza sangue né muco) e dolori addominali diffusi. Non presentava anemia (Hb 13.8 g/dl), gli indici di flogosi erano nella norma (PCR: 3 mg/dl) ed i test sierologici di celiachia erano negativi. La paziente non riferiva alcuna terapia prima dell'insorgenza della sintomatologia. Nel Maggio 2006, la paziente aveva effettuato, presso un altro centro, una colonscopia risultata negativa, mentre l'esame istologico della mucosa colica aveva evidenziato una "colite cronica aspecifica" per la quale le era stata prescritta terapia con mesalazina 2.4 gr/die sospesa di sua iniziativa dopo circa 3 settimane.

Considerata la persistenza del quadro clinico e per escludere una patologia dell'ileo terminale, la paziente è stata sottoposta, nel Novembre 2006, ad una ileocolonscopia. L'esame non ha evidenziato significative alterazioni macroscopiche della superficie mucosa. Durante l'indagine sono stati effettuati prelievi biotipici multipli nell'ileo distale ed in tutti i segmenti colici. L'esame istologico ha evidenziato "cripte eumorfiche a contenuto mucinico conservato con infiltrato linfocitario nel corion e presenza di evidente ispessimento dello strato di collagene subepiteliale; si as-

socia distacco focale dell'epitelio". È stata quindi posta diagnosi di "colite collagenosica" ed è stato iniziato un trattamento con mesalazina orale 2.4 gr/die e colestiramina (4 g/die) che la paziente ha seguito per circa 6 mesi, con scarso beneficio. Nel Luglio 2007, pertanto, è stata prescritta per la prima volta terapia con BDP orale 5 mg/die per 3 mesi. La paziente, tuttavia, non ha effettuato la visita di controllo programmata dopo 3 mesi ed ha proseguito di sua iniziativa il trattamento per circa 6 mesi. Nel Gennaio 2008 la paziente è tornata alla nostra osservazione presentando alvo regolare (1 scarica/die di feci formate), normalità degli esami ematici ed un incremento ponderale di 5 kg. Considerata la regressione della diarrea è stata consigliata l'interruzione della terapia.

Dopo 2 mesi la paziente è tornata di nuovo nel nostro ambulatorio per una recidiva della sintomatologia diarroica insorta a distanza di 5 settimane dalla sospensione del trattamento con BDP. È stato di nuovo prescritto il farmaco alla dose 5 mg/die per 3 mesi e nel Giugno 2008 è stata effettuata una nuova ileocolonscopia in occasione della quale è stata confermata l'assenza di alterazioni macroscopiche ed all'esame istologico è stata evidenziata la regressione delle lesioni precedentemente descritte. Il trattamento è stato proseguito alla dose di 5 mg a giorni alterni per 3 mesi al termine dei quali è stato effettuato il dosaggio del cortisolo ematico mattutino che non risultava aumentato rispetto ai valori di riferimento (4.96 µG/dL). Nel Settembre 2008 è stata iniziata una terapia di mantenimento con BDP 5 mg 2 volte la settimana continuata per circa 1 anno. In occasione dell'ultima visita ambulatoriale (Agosto 2009) la paziente riferisce alvo regolare ed assenza di effetti collaterali del farmaco.

Caso clinico 2

Una paziente di 63 anni (TN), è giunta alla nostra osservazione nel Giugno 2008 per una sintomatologia, presente da oltre 4 mesi, caratterizzata da diarrea (4-5 scariche/die di feci liquide), distensione addominale e dolenzia ai quadranti inferiori dell'addome. Sono stati effettuati esami ematici, compresa la sierologia per morbo celiaco, risultati tutti nella norma. La paziente è stata sottoposta ad ileocolonscopia

che evidenziava una modesta distorsione del pattern vascolare sottomucoso nel colon destro con diagnosi istologica di "colite collagenosica" basata sulla presenza di un diffuso ispessimento dello strato di collagene subepiteliale. È stato intrapreso un trattamento con BDP orale alla dose di 10 mg/die per 2 mesi in seguito al quale si è ottenuta la completa regressione della sintomatologia. Si è deciso, quindi, di proseguire il trattamento alla dose di 5 mg/die per 3 mesi al termine dei quali è stata effettuata una ileocolonscopia di controllo con biopsie multiple che ha evidenziato il ritorno alla normalità istologica della mucosa colica. È stato effettuato il dosaggio del cortisolemia che ha evidenziato valori nella norma.

Nel Novembre 2008 è stato prescritto un dosaggio di 5 mg di BDP a giorni alterni per 6 mesi e successivamente 5 mg due volte alla settimana. La paziente ha effettuato fino al Settembre 2009 le visite programmate ogni 3 mesi riferendo normalità dell'alvo e pieno benessere.

Discussione

In passato, il trattamento della colite collagenosica e linfocitica si è basato su dati aneddotici e su studi osservazionali in cui sono stati utilizzati, tra gli altri, il prednisolone (7), il subsalicilato di bismuto (8), la mesalazina, la colestiramina (9) ed i probiotici (10, 11). Tuttavia, gli studi che ne hanno valutato l'efficacia, essendo o di piccole dimensioni o non controllati, non hanno fornito evidenze consistenti (12). Al contrario, l'efficacia della budesonide orale, sia nell'indurre la remissione (13-15) che nel mantenimento a lungo termine (16, 17), è stata dimostrata in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Gli incoraggianti risultati ottenuti in questa patologia, che interessa la mucosa colica generalmente in tutta la sua estensione, appaiono particolarmente interessanti ma, per alcuni aspetti, sorprendenti. Infatti, in base all'esperienza nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, il farmaco sembrerebbe esplicare la sua attività antinfiammatoria topica soltanto nell'ileo e parzialmente nel colon destro, tanto che secondo le linee guida europee di trattamento ne viene praticamente escluso l'impiego nella colite ulcerosa (18). Al

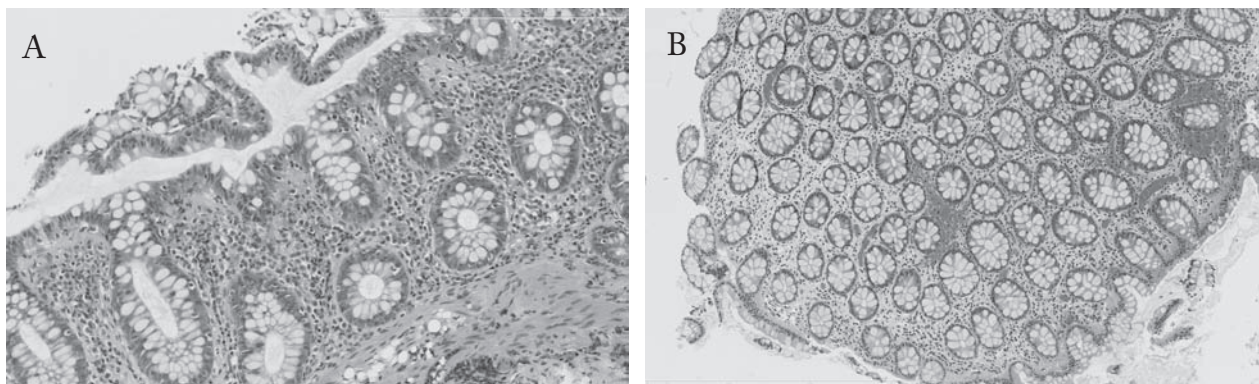


Figura 1. Quadro istologico relativo al caso 1 prima (A) e dopo terapia con BDP (B)

contrario, il BDP, un altro steroide ad azione topica, presenta verosimilmente una migliore e più estesa distribuzione colica rispetto ai tradizionali corticosteroidi (19) che spiegherebbe la sua efficacia dimostrata anche nelle localizzazioni distali nella colite ulcerosa (6). In una recente casistica italiana retrospettiva è stata evidenziata l'efficacia del BDP nell'indurre la remissione clinica della colite linfocitica, come trattamento sia di prima che di seconda linea (20). Non esistono segnalazioni in letteratura riguardanti l'impiego del BDP orale nella colite collagenosica.

Nel primo caso clinico, il BDP è stato introdotto dopo il fallimento terapeutico di altri farmaci (mesalazina e colestiramina) inducendo una pronta remissione clinica mantenuta durante il trattamento per oltre 6 mesi. Alla sospensione del farmaco, tuttavia, si è verificata una recidiva dopo 5 settimane. Questo è in accordo con quanto osservato negli studi controllati con la budesonide (21), anche dopo trattamenti prolungati (17). Per tale motivo si è deciso di proseguire oltre 12 mesi la terapia con BDP utilizzando una frequenza di somministrazione progressivamente ridotta. Questo trattamento, utilizzato empiricamente nel primo caso, è stato poi utilizzato in maniera schematizzata nel secondo caso in cui il dosaggio iniziale è stato di 10 mg/die e le riduzioni di frequenza di somministrazione successive sono state programmate a 2 e dopo 3, 6 e 12 mesi. In entrambi i casi il trattamento a lungo termine non ha comportato l'insorgenza di effetti collaterali sistemici ed i valori della cortisolemia sono rimasti nella norma. Questo conferma la bassa biodisponibilità del BDP legata al metabolismo pres-

soché completo al primo passaggio epatico che segue l'assorbimento intestinale. Un altro aspetto importante che emerge nei due casi da noi osservati è che in entrambi il trattamento ha determinato non solo la risoluzione della sintomatologia, ma anche la regressione delle lesioni istologiche (Figg. 1A, 1B).

Conclusioni

Gli steroidi ad azione non sistemica rappresentano una efficace opzione terapeutica per il trattamento delle coliti microscopiche. Alla luce della nostra esperienza il beclometasone dipropionato sembra essere efficace nella colite collagenosica sia nell'indurre la remissione clinica che nel mantenimento a lungo termine. Inoltre, i dati istologici hanno dimostrato che questo farmaco è in grado di indurre anche la regressione istologica. Considerato il suo limitato assorbimento sistemico, il trattamento con il beclometasone dipropionato sembra essere tollerato e sicuro anche per trattamenti a lungo termine. Tuttavia, per confermare questi dati e per stabilire la durata del trattamento ed i dosaggi ottimali sono necessari studi prospettici controllati.

Bibliografia

1. Chande N, Driman DK, Reynolds RP. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: patient characteristics and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:343-7.

2. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1525-34.
3. Harewood GC, Olson JS, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA. Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2005;61:371-5.
4. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:324-330.
5. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, Manguso F, Di Matteo G, Annese V, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-16.
6. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicenter randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
7. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 606-10.
8. Fine KD, Ogunji F, Lee E, Lafon G, Tanzi M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116 : A880.
9. 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.
10. 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.
11. Madisch A, Miehlke S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlich E, et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo controlled multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1445-51.
12. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 235-41.
13. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-5.
14. Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-84.
15. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J, et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52: 248-51.
16. Miehlke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlich E, Henker C, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-16.
17. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68-72.
18. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 24-62.
19. Steed KP, Hooper G, Ventura P, Musa R, Wilding JR. The in vivo behaviour of a colonic delivery system: a pilot study in man. *Int J Pharm* 1994; 112: 199-206.
20. Lauria A, Polimeni N, Polimeni F. Colite linfocitica: esperienza clinica retrospettiva di un singolo centro su 54 pazienti. *Quad Gastroenterol Acta Biomed* 2009; IV (80): 10-14.
21. Miehlke S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlich E, et al. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Dr. Roberto Lorenzetti
 E-mail: rlorenzetti2004@yahoo.it