

BĘTKOWSKA, Paulina, LICAK, Gabriela, OLKO, Paweł, ŻUCHNIK, Magda, RYBKOWSKA, Agnieszka, TOMKIEWICZ, Julia, TOMKIEWICZ, Michał, RADULSKI, Jakub, SALATA, Piotr & PALUCH, Michał. Microscopic colitis - state of current knowledge on pathogenesis, diagnostics and treatment. Quality in Sport. 2023;11(1):53-62. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.11.01.004> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/43307>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przepisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 27.03.2023. Revised: 27.03.2023. Accepted: 08.04.2023. Published: 08.04.2023.

Microscopic colitis - state of current knowledge on pathogenesis, diagnostics and treatment

Paulina Bętkowska 1,
<https://orcid.org/0000-0002-2100-7098>
betkowska.paulina@gmail.com

Gabriela Licak 1,
<https://orcid.org/0000-0001-7694-740X>
glicak@gmail.com

Paweł Olko 2,
<https://orcid.org/0000-0002-7371-7286>
pawel1.olko@gmail.com

Magda Żuchnik 2,
<https://orcid.org/0000-0003-0767-5388>
magdaaa120@gmail.com

Agnieszka Rybkowska 2,
<https://orcid.org/0000-0003-0054-318X>
agnieszka.r96@wp.pl

Julia Tomkiewicz 3,
<https://orcid.org/0000-0002-1443-1229>
julia21rr@gmail.com

Michał Tomkiewicz 3,
michal0114@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0656-2392>

Jakub Radulski 4,
<https://orcid.org/0000-0002-0551-9480>
radulski.jakub@gmail.com

Piotr Salata 5,
<https://orcid.org/0000-0002-9585-3852>
piotrsalata92@gmail.com

Michał Paluch 6,
<https://orcid.org/0000-0003-3077-9628>
michal.paluchx@gmail.com

1. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
2. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
3. Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina w Rzeszowie
4. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
5. Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu
6. Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św Jadwigi Królowej w Rzeszowie

Abstract

Introduction and purpose

Microscopic colitis is multicausal inflammatory bowel disease, which affects mostly elderly, particularly women. It is a cause of chronic, watery diarrhea. MC usually presents macroscopically normal, thus diagnosis requires colonoscopy and histological examination of colonic biopsies. MC doesn't increase risk of colon cancer. However, it leads to impaired patients' quality of life and reduced living activity.

This review aims to sum up the current state of knowledge about symptoms, diagnosis and treatment of microscopic colitis.

Material and methods

This review was based on available data collected in the PubMed database, using the following keywords: „microscopic colitis”, “microscopic colitis treatment”, „microscopic colitis pathogenesis”, and “microscopic colitis diagnosis”.

Conclusions

Diagnosis of MC is often delayed due to similarity of clinical manifestation with other inflammatory bowel diseases, like IBS or IBD. Raising awareness about MC as a potential cause of chronic diarrhea can lead to earlier diagnosis and increased patients' quality of life.

Key words: microscopic colitis; microscopic colitis treatment; microscopic colitis pathogenesis; microscopic colitis diagnosis

Abstrakt

Wstęp i cel pracy

Mikroskopowe zapalenie jelit jest zapalną chorobą o wieloczynnikowej patogenezie, która najczęściej dotyka osób starszych, w szczególności kobiety. Mikroskopowe zapalenie jelit jest przyczyną przewlekłej, wodnistej biegunki. Obraz makroskopowy jelita prezentuje się prawidłowo, dlatego postawienie diagnozy wymaga wykonania kolonoskopii z badaniem histologicznym pobranych wycinków. Mimo, że nie zwiększa ryzyka rozwoju raka jelita grubego, choroba jest przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów i ograniczenia ich aktywności życiowej.

Niniejszy przegląd ma na celu zebranie aktualnej wiedzy na temat objawów klinicznych, diagnostyki i leczenia mikroskopowego zapalenia jelit.

Material i metody

Niniejszy przegląd powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed, przy użyciu słów kluczowych: „mikroskopowe zapalenie jelita grubego”, „leczenie mikroskopowego zapalenia jelita grubego”, „patogeneza mikroskopowe zapalenia jelita grubego” oraz „diagnoza mikroskopowego zapalenia jelita grubego”.

Wnioski

Rozpoznanie mikroskopowego zapalenia jelita grubego jest często opóźnione ze względu na podobieństwo objawów do innych chorób objawiających się biegunką, takimi jak zespół jelita drażliwego czy nieswoiste choroby zapalne jelit. Zwiększanie świadomości na temat mikroskopowego zapalenia jelit jako potencjalnej przyczyny przewlekłej biegunki może przynieść wcześniejsze rozpoznanie i poprawę jakości życia pacjentów.

Słowa kluczowe: mikroskopowe zapalenie jelit; leczenie mikroskopowego zapalenia jelit; patogeneza mikroskopowego zapalenia jelit; rozpoznanie mikroskopowego zapalenia jelit

Wprowadzenie

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (microscopic colitis, MC) jest przewlekłą zapalną chorobą jelit o podłożu wieloczynnikowym, która najczęściej dotyka osób starszych, szczególnie kobiet. [2] Wyróżnia się 3 typy zapalenia - limfocytowe, kolagenowe i mieszane. Ponieważ makroskopowo obraz ściany jelita grubego jest zazwyczaj prawidłowy, rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania histopatologicznego wycinków pobranych podczas kolonoskopii.

Najczęstszą manifestacją choroby jest wodnista biegunka, występująca przede wszystkim w nocy i we wczesnych godzinach porannych, natomiast pacjenci mogą doświadczać również zapań lub naprzemiennych biegunek i zapań. [2] Mimo tego, że występuje prawdopodobnie równie często co pozostałe zapalne choroby jelit, niespecyficzne objawy powodują, że pacjenci często zostają błędnie zdiagnozowani.

I choć w przeciwieństwie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego czy choroby Crohna, mikroskopowe zapalenie jelit nie zwiększa ryzyka rozwoju raka jelita grubego, podobnie jak inne zapalne choroby jelit znacznie ogranicza jakość życia pacjentów i prowadzi do obniżenia współczynnika jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (health related quality of life, HRQoL). [6,8]

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dostępnej wiedzy na temat choroby i zwrócenie uwagi na problem z jej wciąż zbyt późnym rozpoznawaniem oraz zwiększenie świadomości na temat choroby, co przełoży się na szybszy dostęp pacjentów do odpowiedniej terapii i poprawy jakości życia.

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego dotyka przeważnie starszych pacjentów (wiek pojawienia się objawów przypada średnio na 50-70 rok życia), jednak niektóre badania wskazują, że nawet 25% chorych może być przed 45 rż. Szacuje się, że rocznie na MC zapada 11,4/100 000 osób (kolagenowe 0,6-16,4/100 000, limfocytowe 0,6-16,0/100 000). Pierwotnie uważano MC za dość rzadką jednostkę chorobową, jednak według najnowszych doniesień w niektórych krajach MC w starszej grupie pacjentów może już przewyższać częstością wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Crohna. Kobiety są 2,5-3 razy bardziej narażone na zachorowanie w trakcie życia, w szczególności po menopauzie lub w trakcie hormonalnej terapii zastępczej [2,3, 5, 6,9].

Choroba znacznie częściej rozwija się także wśród palaczy papierosów, osób przyjmujących na stałe leki z grup niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej, czy SSRI (Tab.1). Do leków o szczególnie dużym potencjale wywołania mikroskopowego zapalenia jelita grubego należą akarboza, aspiryna, NLPZ, klozapina, lanzoprazol, omeprazol, esomeprazol, sertralina (Tab.2). [1,3,8]. Często stwierdza się współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, autoimmunologiczne choroby tarczycy czy celiakia. Nawet u 1/3 pacjentów cierpiących na celiakię w badaniu endoskopowym stwierdza się zmiany charakterystyczne dla MC. [1,6,8,9] Wcześniejsze choroby przewodu pokarmowego także mogą zwiększać ryzyko MC. [6,9]

Tabela 1. Czynniki ryzyka MC [1,3,6,8]

Czynniki ryzyka:	
Czynniki środowiskowe	Palenie papierosów, alkohol
Leki	IPP, statyny, SSRI, ACEI, NLPZ
Czynniki genetyczne	HLA-DQ2
Czynniki infekcyjne	Clostridioides difficile, Norowirusy, Escherichia, Campylobacter
Zaburzenia autoimmunologiczne	cukrzyca typu 1, celiakia, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 2. Leki potencjalnie wywołujące MC [1,2]

Duże ryzyko wywołania MC:	Umiarkowane ryzyko wywołania MC:	Niskie ryzyko wywołania MC:
Akarboza	Karbamazepina	Cymetydyna
Aspiryna i NLPZ	Celekoksyb	Sole złote
Klozapina	Duloksetyna	Pembrolizumab
Lansoprazol	Simwastatyna	B-blokery
Omeprazol		ACEI
Esomeprazol		
Sertralina		

Patogeneza

Mechanizmy prowadzące do rozwoju mikroskopowego zapalenia jelit pozostają nieznane.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną wydaje się być niekontrolowana odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko czynnikom znajdującym się w błonie śluzowej i blaszce właściwej jelita grubego, jak również dysfunkcja nabłonka, zaburzony metabolizm kolagenu i zmiany w składzie flory jelitowej u osób z predyspozycją genetyczną i czynnikami ryzyka. [1,6] Do innych przyczyn pojawienia się choroby zalicza się nieprawidłową funkcję mastocytów oraz zaburzenie syntezy tlenu azotu, co prowadzi do nasilenia stanu zapalnego i zaburzenia motoryki jelita grubego.

Objawy

Do objawów mikroskopowego zapalenia jelita grubego zalicza się przewlekłą, wodnistą biegunkę bez domieszki krwi, nagłe parcie na stolec, nietrzymanie stolca, nocne epizody biegunki, kuczowy ból brzucha, utratę masy ciała. Choć klasyczną prezentacją choroby jest biegunka, raportowane są przypadki pacjentów, których głównym objawem jest zaparcie. [2,6,8,9]

Tabela 3. Częstość występowania objawów MC [1]

Objawy:	Częstość występowania wśród pacjentów:
Przewlekła, wodnista biegunka bez domieszki krwi	100%
Nagłe parcie na stolec	70%
Ból brzucha	50%
Nocne epizody biegunki	50%
Nietrzymanie stolca	40%

Poza objawami jelitowymi pacjentom towarzyszą manifestacje pozajelitowe - męczliwość, niepokój, depresja, bóle stawowe, bóle mięśniowe. Przebieg choroby i leczenie sterydami powodują, że pacjenci mają obniżoną gęstość mineralną kości i wskaźnik masy kostnej, dlatego należy zwracać uwagę na odpowiednią suplementację witaminy D i wapnia. [2]

Choć objawy te istotnie obniżają jakość życia, prowadząc do izolacji społecznej i ograniczenia aktywności czy pogorszonej samooceny pacjentów, to sam przebieg choroby nie prowadzi do poważnych powikłań, a pacjenci nie mają zwiększonego ryzyka rozwoju raka jelita grubego. [1,2]

U 42% pacjentów objawy pojawiają się nagle, 65-89% miewa okresowo biegunki. Spontaniczna remisja została zaobserwowana u 15% pacjentów, jednak większość doświadcza kilku nawrotów objawów przed osiągnięciem ostatecznej remisji klinicznej. [2,8]

W monitorowaniu aktywności choroby i ocenie remisji wykorzystywane są kryteria Hjortswang, według których <3 stolce dziennie i <1 wodnisty stolec na dobę w ciągu tygodniowej obserwacji uznawane są za remisję kliniczną. [1]

Tabela 4. Kryteria Hjortswang [1]

	Ilość stolców na dobę	Ilość wodnistych stolców na dobę	
Remisja kliniczna	<3	i/lub	<1
Aktywna choroba	3 lub więcej		więcej niż 1

Diagnostyka

Diagnoza mikroskopowego zapalenia jelit opiera się na kolonoskopii z pobraniem wycinków z całego jelita grubego. Według najnowszych doniesień powinno się pobrać przynajmniej 6 wycinków - 3 z wstępnicy i 3 ze zstępnicy, należy jednak unikać pobierania wycinków z odbytnicy. Związane jest to z tym, że zmiany są bardziej wyrażone w proksymalnej części jelita grubego, więc pobierając je z odbytnicy istnieje największe ryzyko przeoczenia choroby. Makroskopowo obraz jelita zazwyczaj prezentuje się prawidłowo lub obecne są niespecyficzne zmiany, takie jak przekrwienie czy obrzęk, nie są one jednak silnie wyrażone. [6,9] Kolonoskopia jest preferowana względem sigmoidoskopii, która może być niewystarczająca i prowadzić do błędnej diagnozy nawet w 20% przypadków. Kolonoskopia zapewnia dokładniejszą ocenę i pozwala także na wykluczenie raka jelita grubego, który jest jednym z najczęstszych nowotworów w populacji osób starszych. [2]

Na podstawie badania mikroskopowego wybranych wycinków wyróżnia się dwa podstawowe typy choroby - limfocytowe zapalenie jelita grubego i kolagenowe zapalenie jelita grubego. [8] Na obraz kolagenowego zapalenia jelita grubego składa się pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka powyżej 10µm, szczególnie wyrażone pomiędzy kryptami.

Limfocytowe zapalenie jelita grubego charakteryzuje się zwiększeniem liczby śród nabłonkowych limfocytów (IELs) powyżej 20 na 100 komórek nabłonkowych oraz brakiem lub niewielkim zniekształceniem architektury krypt jelitowych. W nabłonku powierzchniowym obecne są zmiany degeneracyjne i/lub świadczące o regeneracji, takie jak wakuolizacja czy spłaszczenie. Łagodne pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy nabłonka może być obecne, jeśli jednak wynosi ono więcej niż 10µm należy rozpoznać kolagenowe zapalenie jelita grubego. [1,2,6,8]

Ponadto u niektórych pacjentów obie formy choroby mogą przechodzić w siebie z czasem, dlatego pozostaje niejasne czy są to dwie różne histologicznie postaci choroby, różne stadia choroby czy indywidualne odpowiedzi na różne czynniki. [6]

Tabela 5. Różnice histologiczne pomiędzy kolagenowym a limfocytowym zapaleniem jelita grubego [6]

	Kolagenowe zapalenie jelita	Limfocytowe zapalenie jelita
Śródnabłonkowe limfocyty	normalna lub zwiększona liczba	>20 na 100 komórek nabłonkowych
Warstwa kolagenu u podstawy nabłonka	pogrubiona (>10 μm)	normalna lub nieco pogrubiona (<10 μm)
Naciek zapalny blaszki właściwej	limfocyty i plazmocyty	
Architektonika krypt	brak lub niewielkie zaburzenie	

Inną grupą stanowią niekompletne formy mikroskopowego zapalenia jelita grubego (MC incomplete MCi, MC not otherwise specified). Do grupy tej zalicza się przypadki pacjentów, którzy nie spełniają histologicznych kryteriów ani kolagenowego ani limfocytowego zapalenia jelita grubego, prezentując jednocześnie kliniczne cechy MC. W obrazie mikroskopowym obserwuje się zwiększenie liczby IELs, jednak nie większe niż 20 IELs na 100 komórek nabłonkowych lub pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka nieprzekraczające 10 μm . W 2015 roku eksperci z European Society of Pathology i the European Microscopic Colitis Group zaproponowali, by jako punkt odcięcia traktować wartości 10 IELs dla niekompletnego limfocytowego zapalenia jelit i pogrubienie warstwy kolagenu o 5 μm dla niekompletnego kolagenowego zapalenia jelit. [4,8]

Trwają poszukiwania markerów, które byłyby pomocne w diagnozowaniu i monitorowaniu aktywności choroby u pacjentów z MC. Jednym z takich parametrów może okazać się oznaczanie kalprotektyny w kale, jako że wskazuje ona na toczący się stan zapalny w przewodzie pokarmowym i może posłużyć jako marker do oceny nawrotu przewlekłej biegunki oraz określenia ciężkości choroby. Konieczne są jednak dalsze badania, by ustalić wartości tego parametru, które będą sugerować rozpoznanie MC. [1,9,10]

Ze względu na niespecyficzne objawy choroby, diagnostyka różnicowa jest szczególnie istotna. Do chorób, które należy wziąć pod uwagę należą zespół jelita drażliwego, zapalne choroby jelit, celiakia, infekcyjne zapalenia jelita grubego, SIBO, biegunkę czynnościową oraz zaburzenia wchłaniania laktozy. Również gdy pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie MC, należy rozważyć, czy nie choruje na którąś z powyższych chorób. [6] Cechy charakterystyczne chorób umożliwiające ich rozróżnienie przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Diagnostyka różnicowa MC [2]

Diagnostyka różnicowa:	Cechy charakterystyczne:
Infekcyjne zapalenie jelita grubego	Wodnista biegunka Wykrycie toksyn bakteryjnych Dodatni wynik badań kału w kierunku czynników infekcyjnych
Celiakia	Biegunka tłuszczowa Pozytywne wyniki badań serologicznych w kierunku celiakii Zanik kosmków jelitowych oraz przerost krypt w badaniu endoskopowym Wczesny wiek wystąpienia objawów
Zapalne choroby jelit	Krwawa biegunka Charakterystyczny obraz endoskopowy jelita grubego
Zespół jelita drażliwego	Brak uchwytnych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, badaniach laboratoryjnych oraz endoskopowych

Zespół jelita drażliwego jest najczęstszą diagnozą, którą początkowo otrzymują pacjenci z mikroskopowym zapaleniem jelit. Wynika to z podobieństwa objawów obu chorób, a także tego, że od 1/3 do 1/2 pacjentów z MC spełniają kryteria rozpoznania IBS. [4] Cechy różnicujące obie choroby i pomocne w postawieniu właściwej diagnozy zawarte są w Tabeli 7.

Tabela 7. Cechy różnicujące zespół jelita drażliwego od mikroskopowego zapalenia jelit [4]

	Zespół jelita drażliwego	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Czas pojawienia się pierwszych objawów choroby	zazwyczaj przed 50 rż	zazwyczaj po 50 rż
Konsystencja stolca	zróżnicowana	wodnista/luźna
Bóle brzucha, uczucie dyskomfortu	niezbędne do rozpoznania	zmienna częstość występowania
Nocne biegunki	bardzo mało prawdopodobne	możliwe
Niepełne uczucie wypróżnienia	częste	nie występuje
Utrata wagi	rzadka	częsta
Nietrzymanie stolca	rzadkie	często
Uczucie przepelnienia, wzdęcia	częste	rzadkie
Towarzysząca choroba autoimmunologiczna	rzadko	często

Leczenie

Sposób postępowania jest niezależny od typu histologicznego choroby. Nie ma również znaczących różnic w postępowaniu z pacjentami w różnych grupach wiekowych [4,6]

Zasadniczym celem leczenia jest osiągnięcie klinicznej remisji, zapobieganie nawrotom choroby i zapewnienie poprawy jakości życia pacjentów. Należy przede wszystkim pouczyć pacjentów o konieczności zaprzestania palenia tytoniu oraz możliwie unikania leków, które mogą być czynnikiem inicjującym pojawienie się choroby (Tab.2). [6]

Terapią pierwszego rzutu jest budezonid, stosowany zarówno w indukcji, jak i podtrzymywaniu remisji. Pozwala na miejscowo selektywne leczenie w obrębie przewodu pokarmowego, łącząc się z wewnątrzkomórkowym receptorem dla glikokortykosteroidów. Stosowany jest w dawkach 9 mg dziennie przez okres 6-8 tygodni, co pozwala osiągnąć remisję w 72-91% pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego i 73-100% z kolagenowym. Zmniejszenie częstości biegunek obserwuje się już po dwóch tygodniach leczenia. [6]

Długoterminowe stosowanie budezonidu wymaga suplementacji wapnia i witaminy D, z powodu niekorzystnego wpływu steroidów na gęstość kości. [6]

U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie budezonidem, lub u których pojawiają się istotne działania niepożądane, można rozważyć zastosowanie loperamidu, cholestyraminy, soli bizmutu, tiopuryny i leczenie biologiczne. [6]

Leczenie operacyjne powinno być zarezerwowane tylko dla przypadków, gdy wyczerpane są inne możliwości leczenia. Dane na temat skuteczności leczenia ograniczone są tylko do pojedynczych przypadków. [6]

Pacjenci powinni podlegać kontroli do czasu ustąpienia objawów i przynajmniej raz w roku po osiągnięciu remisji. [6]

Wnioski

Mimo coraz większej wiedzy o mikroskopowym zapaleniu jelita grubego, wielu pacjentów długo pozostaje bez prawidłowej diagnozy, co skutkuje nieskutecznym leczeniem, ograniczeniem aktywności pacjentów i pogorszeniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (health related quality of life, HRQoL). Dlatego należy zwiększać świadomość lekarzy na temat mikroskopowego zapalenia jelita grubego jako relatywnie częściej przyczyny przewlekłej biegunki w populacji oraz czynników, które mogą zainicjować wystąpienie choroby oraz skutecznych metod leczenia i zapobiegania nawrotom.

Literatura

1. Microscopic colitis : an update Radu A. Fărcaș, Simona Grad, Dan L. Dumitrașcu Fărcaș RA, Grad S, Dumitrașcu DL. Microscopic colitis: an update. Med Pharm Rep. 2022 Oct;95(4):370-376. doi: 10.15386/mpr-2389. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36506610; PMCID: PMC9694749.

2. Microscopic in older adults: impact, diagnosis, and management. Fedor I, Zold E, Barta Z. Microscopic colitis in older adults: impact, diagnosis, and management. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Jul 5;13:20406223221102821. doi: 10.1177/20406223221102821. PMID: 35813189; PMCID: PMC9260565.

- 3. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations.** Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, Bohr J, Bonderup O, Bouma G, D'Amato M, Heiberg Engel PJ, Fernandez-Banares F, Macaigne G, Hjortswang H, Hultgren-Hörnquist E, Koulaouzidis A, Kupcinkas J, Landolfi S, Latella G, Lucendo A, Lyutakov I, Madisch A, Magro F, Marlicz W, Mihaly E, Munck LK, Ostvik AE, Patai ÁV, Penchev P, Skonieczna-Żydecka K, Verhaegh B, Münch A. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb 22;9(1):13–37. doi: 10.1177/2050640620951905. Epub ahead of print. PMID: 33619914; PMCID: PMC8259259.
- 4. Undiagnosed microscopic colitis: a hidden cause of chronic diarrhoea and a frequently missed treatment opportunity.** Münch A, Sanders DS, Molloy-Bland M, Hungin APS. Undiagnosed microscopic colitis: a hidden cause of chronic diarrhoea and a frequently missed treatment opportunity. *Frontline Gastroenterol.* 2019 Jul 5;11(3):228-234. doi: 10.1136/flgastro-2019-101227. PMID: 32419914; PMCID: PMC7223274.
- 5. Editorial: The Dark Side of Microscopic Colitis.** Pisani LF, Tontini GE, Pastorelli L. Editorial: The Dark Side of Microscopic Colitis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 2;8:809136. doi: 10.3389/fmed.2021.809136. PMID: 34926537; PMCID: PMC8674686.
- 6. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management** Nielsen OH, Fernandez-Banares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *Elife.* 2022 Aug 1;11:e79397. doi: 10.7554/eLife.79397. PMID: 35913459; PMCID: PMC9342949.
- 7. Microscopic colitis: controversies in clinical symptoms and autoimmune comorbidities** Fedor I, Zold E, Barta Z. Microscopic colitis: controversies in clinical symptoms and autoimmune comorbidities. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1279-1284. doi: 10.1080/07853890.2021.1962965. PMID: 34369219; PMCID: PMC8354147.
- 8. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management** Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;4(4):305-314. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30048-2. PMID: 30860066.
- 9. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis.** Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):78-85. doi: 10.1038/ajg.2016.477. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27897155.
- 10. Fecal calprotectin - a valuable predictor of microscopic colitis** Ardelean MV, Kundnani NR, Sharma A, Dumitru M, Buzas R, Rosca CI, Dahdal D, Ottman N, Ardelean OF, Daniel-Marius DS, Stelian MI, Lighezan D. Fecal calprotectin - a valuable predictor of microscopic colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Dec;26(24):9382-9392. doi: 10.26355/eurrev_202212_30689. PMID: 36591847.

11. Histopathological assessment of the microscopic activity in inflammatory bowel diseases: What are we looking for?

Fabian O, Bajer L. Histopathological assessment of the microscopic activity in inflammatory bowel diseases:

What are we looking for? *World J Gastroenterol.* 2022 Sep 28;28(36):5300-5312. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5300. PMID: 36185628; PMCID: PMC9521520.