

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi</b>			
<b>Dokumentnamn:</b> Kolon, rektum och anus: inflammatoriska sjukdomar			<b>Dok. nr:</b> G13
<b>Framtagen av:</b> Csaba Kindler GI KVA ST	<b>Utgåva:</b> <b>1:4</b>	<b>Fastställt:</b> 2020-03-10	<b>Sida:</b> 1-12

## I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier fixeras omedelbart i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

Operationspreparat med operationsindikation kolit bör klippas upp i antimesenteriellt område och rektumpreparat i sitt främre omfång. Vid misstanke om carcinom lämnas preparatet intakt. Preparatet kan därefter fästas på korkskiva eller dylikt före fixering.

## II. Anamnestisk remissinformation

Histologisk bedömning av biopsimaterial eller tarmresektat är en viktig del av utredning och diagnostisering av inflammatoriska tarmsjukdomar, som kräver multidisciplinärt samarbete mellan gastroenterolog, radiolog och patolog. För optimal bedömning och tolkning av histologiska fynd krävs detaljerad klinisk information. Det rekommenderas således att remissen innehåller information om:

- indikation för provtagning/operation
- anamnes inklusive symtom, sjukdomsduration, ev. utlandsresa, komorbiditeter
- resultat av laboratorieanalyser (ev. negativ/positiv fecesodling, kalprotektinnivå i feces)
- pågående eller avslutad behandling, typ och duration av behandling
- endoskopiska och ev. radiologiska fynd
- klinisk bedömning
- frågeställning

Vid utredning av misstänkt inflammatorisk tarmsjukdom rekommenderas ileokoloskopi, företrädesvis innan behandling. Biopsier tas från minst 5 olika ställen längs kolon inklusive rektum samt terminala ileum, med minst 2 biopsier från vardera tagställe (således minst 10 biopsier totalt). Dessa inskickas i separata provrör, med noggrann angivelse av tagställe. Hos patienter med fulminant kolit rekommenderas minst 2 biopsier från minst 1 tagställe. Vid påvisbar aktivitet av kolit är det av diagnostiskt värde att histologiskt verifiera en ev. diskontinuerlig inflammation. Detta gör att biopsier bör tas från såväl inflammatoriskt förändrade områden som områden med endoskopiskt normal slemhinna.

### III. Utskärningsanvisningar för operationspreparat

Resektatet kan fotodokumenteras vid utskärning och om möjligt även innan fixering. Mått anges och fokala förändringar samt lesioner med potentiell diagnostisk betydelse (t.ex. transmural inflammation, fistlar, krypande fett) beskrivs. Bitar från kolon/rektum, mesenteriella lymfkörtlar, terminala ileum och appendix bör samlas. Optimalt antal bitar har inte fastställts men minst ett snitt per 10 cm av resecerad tarm rekommenderas. Förutom från makroskopiskt påvisbara förändringar är det lämpligt att snitt också tas enligt samma system som kontrollschemat vid biopsitagning via endoskop. Detta möjliggör jämförelse med tidigare biopsimaterial. Särskild uppmärksamhet riktas mot förändringar med möjlig dysplasi såsom polyper, flacka avvikande förändringar och tumorösa förändringar.

### IV. Analyser

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning. Biopsierna orienteras och paraffinbäddas. Det finns ingen konsensus/evidensbaserad rekommendation avseende optimalt antal snitt vid kolitutredningar. Ett praktiskt förslag för rutindiagnostik är 2-3 nivåer per glas. Materialet paraffinbäddas och färgas med HE. Vid diagnostik av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom behövs ej rutinemässig immun- eller specialfärgning. Vid diagnostik av lymfocytär respektive kollagen kolit kan färgning för CD3 respektive kollagenfärgning (t.ex. van Gieson, Sirius eller Trikrom) utföras i tveksamma fall.

### V. Information i remissens svarsdel

Tjocktarmen kan visa ett brett spektrum av inflammatoriska sjukdomstillstånd med olika etiologi och histopatologisk bild. Detaljerad beskrivning av alla dessa sjukdomstillstånd hänvisas till referenslitteratur och textböcker. I detta dokument sammanfattas endast de aspekter som bör beaktas när ett utlåtande skrivs gällande de vanligaste formerna av inflammatoriska sjukdomar som förekommer i rutindiagnostisk praktik.

### Inflammatorisk tarmsjukdom, IBD

Nedanstående rekommendationer för inflammatoriska tarmsjukdomar utgår från en konsensusartikel som utarbetats med stöd från European Society of Pathology (ESP) och European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

Med begreppet IBD avses två specifika sjukdomar: Ulcerös kolit (UC) och Chrons sjukdom (CD). De klassiska makro- och mikroskopiska kännetecknen av UC och CD sammanfattas i tabell 1 och 2. Observera att dessa endast gäller för "typfall", avvikande bild kan förekomma.

Tabell 1. Makroskopiska fynd vid IBD

	Ulcerös kolit	Mb Crohn
Anatomisk utbredning	ffa. kolon och rektum	hela GI-kanalen
Ileum	endast vid backwash-ileit	oftast engagerad
Kolon	vänster > höger	höger > vänster
Rektum	vanligen engagerad	vanligen inte engagerad
Utbredningen	diffus/kontinuerlig	segmentell/diskontinuerlig
Ulcerationer	ytliga ulcerationer	aftösa sår, konfluerande djupa linjära ulcerationer
Pseudopolyper	vanligt	ovanligt
”Skip-lesions”	frånvarande	vanligt
Kullerstensutseende	frånvarande	vanligt
Fissurer	frånvarande, undantag vid fulminant kolit	vanligt
Fistlar	frånvarande, undantag vid fulminant kolit	vanligt
Slemhinneatrofi	tydlig	minimal

Tabell 1. Makroskopiska fynd vid IBD

	Ulcerös kolit	Mb Crohn
Vägg tjocklek	normal	ökad
Krypande fett	frånvarande	vanligt
Strikturer	ovanligt	vanligt

Tabell 2. Mikroskopiska fynd vid IBD

	Ulcerös kolit	Mb Crohn
Oregelbunden kryptarkitektur	diffus/kontinuerlig	fokal/diskontinuerlig
Kronisk inflammation	diffus/kontinuerlig	fokal/diskontinuerlig
“Patchiness”	ovanligt	vanligt
Lokalisation	superficiell, transmukosal, ibland submukös	transmural
Serosit	frånvarande, undantag fulminant kolit	vanligt
Lymfoida aggregat	oftast i mukosa, submukosa	vanligt, transmuralt
Granulom	frånvarande, undantag “mucingranulom” vid rupturerade kryptor	vanligt

Tabell 2. Mikroskopiska fynd vid IBD

	Ulcerös kolit	Mb Crohn
Basal plasmocytos	vanligt	mindre vanligt, fokalt
Akut inflammation	diffus/kontinuerlig	fokal/diskontinuerlig
Kryptiter	diffus/kontinuerlig	fokal/diskontinuerlig
Kryptabscesser	vanligt	ovanligt
Mucinreduktion	vanlig, tydlig	ovanlig, lindrig
Neural hyperplasi	ovanligt	vanligt
Glattmuskulär hypertofi	frånvarande	vanligt
Panethcells-metaplasi	vanligt	ovanligt
Pyloral körtelmetaplasi	ovanligt	vanligt

Med strukturella slemhinneförändringar avses atrofi (reduktion av antal kryptor och deras längd), oregelbundna kryptor (lateralknoppning/förgreningar), villös strukturering av slemhinnan (ibland endast omfattande ytliga delar), Panethcells-metaplasi (förekomst av Panethceller i tjocktarmen distalt om mellersta transversum) eller pseudopylorisk metaplasi. Strukturella avvikelser kan saknas vid första presentation av IBD. I dessa fall ses närvaro av basal plasmocytos som tidigt kännetecken för IBD med högt prediktivt värde.

Histologiska tecken till sjukdomens aktivitet anses föreligga endast om neutrofila granulocyter infiltrerar i ytepitel eller kryptepitel, med eller utan epitelskador. Ökad halt av lymfocyter, plasmaceller och även granulocyter i lamina propria är således inte tillräckligt för att aktivitet ska konstateras. Observera att pga den diskontinuerliga och transmurala karaktären av CD, betyder inte frånvaro av histologisk aktivitet nödvändigtvis inaktivitet av IBD.

Tabell 3. Histologisk gradering av inflammatorisk aktivitet vid kolit

Aktivitetsgrad	Histologi
0 (-)	Inga intraepiteliala neutrofila granulocyter, inga erosioner eller ulcerationer
1 (lätt)	Kryptiter i < 25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i < 10% av kryptorna
2 (måttlig)	Kryptiter i > 25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i > 10% av kryptorna och/eller små foci av erosioner
3 (stark)	Ulceration eller multipla erosioner

Inflammationens utbredning, d.v.s. om kontinuerlig eller diskontinuerlig utbredning föreligger är av stor diagnostisk betydelse liksom om rektum är engagerad eller inte. Märk väl att påbörjad antiinflammatorisk behandling innan biopsiering kan resultera i diskontinuerlig inflammation vid UC. Kompletter återställande av rektal slemhinna kan förekomma vid långvarigt behandlad sjukdom. Man måste vara medveten om möjlig avvikelse från typisk presentation, t.ex. “cekal patch” (närvaron av inflammation vid appendixmyningen vid vänstersidig UC), “backwash ileit” (inflammation i terminala ileum vid fulminant kolit vid UC) och s.k rektumsparande UC som kan ses i pediatrika fall, hos vuxna med fulminant kolit och patienter efter antiinflammatorisk behandling. Superficiell, UC-liknande Crohns kolit kan förekomma, där inflammationen vid CD endast finns i mukosa och submukosa. Striktur är en sällsynt komplikation vid långvarig UC där fibrosen, i motsats till vid CD, är begränsad till mukosa och submukosa.

Förekomst av epitelioida granulom (som inte är relaterade till kryptruptur) tillsammans med närvaron av fokal inflammation och/eller fokal arkitekturstörning räknas som diagnostiskt för CD.

Biopsier från patienter med grav terapiresistenta kolit eller biopsier som härrör från större ulcerationer visande prominent granulationsvävnad, bör testas för närvaron av cytomegalovirus (CMV). Karakteristiska CMV-relaterade cellförändringar (t.ex. intranukleära inklusionskroppar med “owl-eye”-morfologi) kan i vissa fall upptäckas på HE, men för pålitlig diagnos behövs immunohistokemisk färgning eller PCR-analys.

Histologisk undersökning tillåter ingen pålitlig diagnos av bakteriell superinfektion vid IBD. Fecesodlingar kan vara avgörande.

Patienter opererade med kolektomi pga terapiresistenta UC kan visa inflammation i kvarvarande rektumstump (“urkopplings-/diversions-/stumpproktit”) med prominenta lymfoida folliklar. Observera att det i de flesta fall inte med säkerhet går att skilja histologiskt mellan urkopplingsproktit och reaktivering av UC i stumpen.

Barn och tonåringar har distinkt sjukdomskaraktär jämfört med IBD hos vuxna. Högre antal barn med UC presenterar initialt med subtotal- eller extensiv kolit som visar mindre uttalade arkitekturstörningar i biopsier. Diskontinuerlig inflammation där rektum är besparad kan förekomma. Barn

(<10 år) med CD brukar oftare presentera initialt med kolit och mer sällan med ileit. Epitelioida granulom är vanligare hos barn, särskilt vid början av sjukdomen.

PAD-svaret bör innehålla information om:

- slemhinnans grundarkitektur, närvaro/frånvaro av strukturella slemhinneförändringar
- inflammationens aktivitet
- det inflammatoriska infiltratets utbredning i lamina propria, bevarad gradient eller ej
- basal plasmocytos
- förekomst av Panethcells- eller pseudopylorisk metaplasi
- förekomst av granulom/jätteceller
- utbredningen av de histologiska förändringarna
- karakteristiska drag som medger differentialdiagnostik
- ev. förekomst och grad av dysplasi

Begreppet *kolit av obestämbart typ ("indeterminate colitis, IC")* bör reserveras för att beskriva kolektomi-preparat som har överlappande bild av UC och Crohns kolit. *IC* bör inte användas för biopsimaterial. *IBD av oklassificerad typ ("IBD unclassified" eller "IBDU")* är termen för de fall där en definitiv skillnad mellan UC och CD eller annan kolit inte kan göras på biopsimaterialet då anamnes/klinik, endoskopiska fynd och radiologi har beaktats samt infektiös kolit har uteslutits.

## Dysplasi vid IBD

### Bakgrund

Begreppet "DALM" (Dysplasia Associated Lesion or Mass) har använts sedan 80-talet för att beskriva endoskopiskt synbara lesioner med dysplasi hos IBD-patienter. Initialt var DALM ett hjälpsamt koncept som betonade associationen mellan dessa lesioner och en förhöjd risk för synkront eller metakront carcinom vilket gjorde att DALM betraktades som en indikation för kolektomi.

Terminologin för olika dysplastiska förändringar blev dock inkonsekvent och förvirrande, med introduktion av subgrupper som t.ex. "adenoma-like DALM" eller "non-adenoma like mass". Mycket tyngd lades på att försöka skilja mellan IBD-relaterad dysplasi och sporadiska (icke IBD-relaterade) adenom. Differentieringen mellan dessa var oftast subjektiv och blev med tiden irrelevant ur ett kliniskt perspektiv. Kompletta endoskopiska resektioner av synbara dysplastiska lesioner med uppföljning visade sig vara tillräcklig behandling oavsett om dysplasien var IBD-relaterad eller inte.

Tidigare ansåg man att de flesta dysplasier hos IBD-patienter inte gick att urskilja endoskopiskt. Utvecklingen inom endoskopiska visualiseringstekniker (kromo- och fullspektrumendoskopier) har emellertid medfört att förekomsten av dysplasi i slemhinnan utan endoskopiskt synlig lesion endast står för 5–15 % av alla fall.

Allt detta ledde till krav på bättre konsensus för definition, diagnos och behandling av IBD-associerad dysplasi. 2015 publicerade den internationella expertgruppen "SCENIC" (Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia detection in IBD Consensus) ett uttalande som sedan kom att accepteras av Svensk Gastroenterologisk Förening. SCENIC ansåg att DALM-terminologin var missvisande och därför borde utgå, vilket också överensstämmer med senaste rekommendationen enligt WHO 2019. Alla lesioner borde endoskopiskt beskrivas baserat på Paris-klassifikationen.

Enligt denna delas dysplastiska lesioner in i endoskopiskt *synliga* respektive *icke-synliga* dysplasier. Synliga lesioner kan vara polypoida (stjälkade eller sessile) eller icke-polypoida (upphöjda, flacka eller indragna). Icke-synlig dysplasi innebär dysplasi upptäckt i en icke-riktad, slumpmässig biopsi av tarmslemhinnan.

De vanligaste histomorfologiska typerna av dysplasi är intestinal- (adenomatös) och serrated typ. Mindre vanliga är de s.k. "mucinös" typ, "kryptcell" typ och typen visande celler med eosinofil cytoplasma och markant förlust av bägarceller. Vid IBD kan det även utvecklas hyperplastisk polyp-liknande eller sessile serrated lesion-liknande förändringar utan betydande kärnatypi, men deras beteende och risk för progression är okänt.

#### Rekommendation

För optimal bedömning av fallet bör remissen vidare innehålla information om det endoskopiska ingreppet, såsom:

- polypektomi
- komplett endoskopisk resektion (EMR eller ESD)
- inkomplett endoskopisk resektion
- riktad biopsi av en synlig lesion
- blind/slumpmässig (icke-riktad) biopsi av tarmslemhinnan

För att kunna lägga upp optimal behandlings- och uppföljningsstrategi bör PAD-svaret innehålla information om:

- avsaknad eller närvaro av dysplasi samt grad av dysplasi (tabell 4)
- om möjligt (främst vid polypektomi eller ESD) kommentar om radikalitet

Tabell 4. Gradering av dysplasi vid IBD enligt Riddell

Negativ för dysplasi
Obestämbär för dysplasi
Låggradig dysplasi
Höggradig dysplasi

Regenerativa förändringar i inflammerad, ulcererad slemhinna med nukleär stratifikation, nukleär polymorfism, hyperkromasi och förekomst av prominenta nukleoler kan likna dysplasi. Utmognad mot epitelytan/lumen talar oftast emot dysplasi, detta kan dock vara svårt att bedöma på grund av erosion och avsaknad av epitelets yta. I svåra fall med markant inflammation kan diagnosen "obestämbär för dysplasi" ("indefinite för dysplasia") användas för att markera osäkerheten i bedömningen. Observera dock att denna diagnos endast ska användas i undantagsfall och att förnyad biopsitagning efter behandling av inflammationen då rekommenderas.

Vid behov kan utredningen kompletteras med immunhistokemiska färgningar där uttryck av p53 kan stödja dysplasi. Flödescytometri angående DNA-aneuploidi kan undantagsvis övervägas som tilläggsanalys vid fall med diagnos "obestämbär för dysplasi".



Fall med nyupptäckt dysplasi hos IBD-patienter bör diskuteras på multidisciplinär rond med patolog närvarande.

### **Bedömning av pouchit**

Standardmetoden för rekonstruktiv kirurgi efter proktokolektomi (oftast utfört pga UC) är bäckenreservoar (Ileal-Pouch Anal Anastomosis, IPAA). Under proceduren läggs två slingor av terminala ileum bredvid varandra, öppnas upp och sammanfogas varpå denna reservoar kopplas till analkanal, ibland med en liten bit kvarvarande rektalslemhinna ("rectal cuff"). En vanligt förekommande sen komplikation av ingreppet är kronisk eller akut- och kronisk inflammation av reservoaren, s.k. pouchit.

Vid kliniska symtom av pouchit brukar klinikerna ta biopsier från bäckenreservoaren. Syftet med histologisk undersökning är att:

- bekräfta pouchitdiagnosen genom att påvisa kronisk och akut inflammation
- utesluta närvaro av specifik infektion (t.ex. cytomegalovirus)
- utesluta närvaro av dysplasi

Kronisk inflammation, villusatrofi och krypthyperplasi (s.k. "kolonisk metaplasi") kan även ses vid långvariga bäckenreservoarer utan kliniska tecken på inflammation. Märk väl att det inte finns några histologiska förändringar som pålitligt kan skilja mellan pouchit och manifestation av IBD i bäckenreservoaren. CD kan diagnostiseras bara om re-examination av ursprungligt kolektomipreparat visar typiska CD förändringar.

Diagnostisering av kvarvarande ulcerös kolit i rektala slemhinnan (s.k. "cuffitis") kräver fraktionerad biopsitagning från det rektala slemhinnesegmentet samt resten av reservoaren.

### **Mikroskopisk kolit**

Mikroskopisk kolit (MC) är en form av kronisk inflammatorisk tarmsjukdom som leder till kroniska vattniga diarréer. De två huvudformerna av MC är kollagen kolit (CC) och lymfocytär kolit (LC).

*Fynd talande för CC är följande:*

- subepitelial kollageninlagring 10 mikrometer eller mera -krav för diagnos (Var observant gällande den möjliga snittningsartefakten där den ljusrosa cytoplasman under apikala epitelkärnor kan ge falskt intryck av ett förtjockat kollagenlager. Infångade kapillärer i kollagenet är ett bra sätt att känna igen äkta kollagen under epitelet.)
- diffus ökning av lymfocyter och plasmaceller (ofta med inslag av eosinofiler) i lamina propria
- ytepiteldegeneration; ofta avlossning av ytepitelet
- ökning av andelen intraepiteliala lymfocyter (IEL) kan förekomma
- ökning av andelen intraepiteliala eosinofila granulocyter (IEE) kan förekomma
- ingen eller endast obetydlig granulocytinfiltration i kryptepitelet
- oftast bevarad kryptarkitektur

*Fynd talande för LC är följande:*

- ökning av andelen IEL (20 IEL/100 epitelceller eller mera - krav för diagnos)
- diffus ökning av lymfocyter och plasmaceller (ofta dominans av plasmaceller) i lamina propria

- ytepitelcellsdegeneration ofta med encellsnekroser; apoptotiska kroppar kan ses; däremot ingen framträdande avlossning av ytepitelet
- ökning av andelen IEE är ovanlig
- ingen eller obetydlig granulocytinfiltration i kryptepitelet
- inget förtjockat subepitelialt kollagenlager

Hos vissa patienter med kliniskt förlopp som det vid MC uppfylls inte dessa klassiska kriterier för den histologiska bilden i biopsimaterialet. För dessa fall infördes begreppet “inkomplett” mikroskopisk kolit (MCi). Minimikriterierna för MC och MCi är sammanfattade i tabell 5.

Tabell 5. Histologiska kriterier för MC och MCi

Subtyp	IEL/100 epitelceller	Tjocklek av kollagenlager
LC	> 20 IEL	<10 µm
LCi	>10 och <20 IEL	<5 µm
CC	<20 IEL (ibland >20 IEL)	>10 µm
CCi	<20 IEL	>5 och < 10 µm

### Läkemedelsrelaterad slemhinneskada i magtarmkanalen

Läkemedelsrelaterad slemhinneskada i GI-trakten är känd sedan länge och antalet läkemedel med känd potential för dessa skador ökar. De histologiska förändringarna kan vara ospecifika och likna dem som brukar ses vid bland annat IBD, mikroskopisk kolit och ischemisk kolit. På grund av detta är noggrann anamnestisk remissinformation eller tillgång till patientens läkemedelshistorik samt kommunikation mellan klinikern och patologen av stor betydelse vid bedömning av dessa fall.

Vanliga histologiska mönster kopplade till läkemedelsrelaterad skada:

- ulceration, erosion, striktur (t.ex. NSAID, Methotrexate)
- apoptotisk kolonopati (t.ex. Mycophenolate, CTLA-4 hämmare/Ipilimumab, PD-1 hämmare/Pembrolizumab)
- IBD-liknande mönster (t.ex. Mycophenolate, TNF- $\alpha$ -hämmare, CTLA-4 hämmare/Ipilimumab, PD-1 hämmare/Pembrolizumab)
- ischemisk kolit (t.ex. Digitalis, Östrogen)
- fokal aktiv kolit (t.ex. NSAID)
- mikroskopisk (lymfocytär/kollagen) kolit (t.ex. PPI, NSAID, statiner, PD-1 hämmare/Pembrolizumab)

### VI. Administrativt:

SNOMED-koder.  
T 67000 kolon UNS  
T 67100 caecum

T 67200 kolon ascendens  
 T 67300 flexura hepatica  
 T 67400 kolon transversum  
 T 67500 flexura lienalis  
 T 67600 kolon descendens  
 T 67700 kolon sigmoideum  
 T 68000 rektum

D 6255 ulcerös kolit  
 D 6216 morbus Crohn  
 D 6214 IBD UNS inkl indeterminate colitis  
 M 32700 divertikel  
 M 47170 lymfocytär kolit  
 M 41000 infektiös kolit  
 M 40590 pseudomembranös kolit  
 M 40600 kollagen kolit  
 M 54200 ischemisk kolit  
 M 69726 obestämbar för dysplasi  
 M 69727 LGD - lågradig dysplasi  
 M 69728 HGD – höggradig dysplasi  
 M 81403 adenocarcinom

## VII. Referenser:

1. Magro F et al: *European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's & colitis 2013.
2. Langner et al: *The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practical guide* Virchows Archive 2014, 464:511-527
3. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science.html>
4. *WHO Classification of Tumours 5th Edition Digestive System Tumours Inflammatory bowel disease associated dysplasia 174-176*
5. *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology 2015 Mar;148(3):639-651
6. Hertervig et al: *Riktlinjer för koloskopisk övervakning av IBD, Nationell riktlinje 2017 På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse* <https://svenskgastroenterologi.se>
7. Chiu et al: *DALM, rest in peace: a pathologist's perspective on dysplasia in inflammatory bowel disease in the post-DALM era* Modern Pathology 2018 Aug;31(8):1180-1190.
8. Choi et al: *Outcome of "indefinite for dysplasia" in inflammatory bowel disease: correlation with DNA flow cytometry and other risk factors of colorectal cancer* Hum Pathol. 2015 Jul;46(7):939-47.
9. Guagnozzi et al: *Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms*

World J Gastroenterol 2016 October 14; 22(38): 8459-8471

10. Marginean et al: *The Ever-Changing Landscape of Drug-Induced Injury of the Lower Gastrointestinal Tract* Arch Pathol Lab Med. 2016;140:748–758
11. Chen et al: *Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies* Am J Surg Pathol. 2017 May;41(5):643-654.
12. Odze et al: *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, Third Edition*
13. Arnold et al: *Atlas of Gastrointestinal Pathology: A Pattern Based Approach to Non-Neoplastic Biopsies First Edition* ISBN-13: 978-1451188103