

COLITE ULCEROSA GRAVE REFRACTÁRIA

Experiência com Ciclosporina

J. CANENA, J. LEITÃO, S. TURPIN, J. PENEDO, A. PINTO, J. REIS, AM SANTOS,
C. BAPTISTA, R. DIAS, M. RAMOS, M. QUINA

Serviço de Medicina Interna e Gastreenterologia. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Pulido Valente. Serviço de Cirurgia Geral e Digestiva. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Hospital de Pulido Valente. Lisboa.

RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de colite ulcerosa grave refractária à corticoterapia. Os autores salientam a importância da utilização da ciclosporina nestas situações, fazendo uma breve revisão das suas possíveis aplicações e efeitos secundários.

SUMMARY

Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy

A case of severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy is reported. The authors look at cyclosporine use in this clinical setting and make a short review of cyclosporine usefulness and major side effects.

INTRODUÇÃO

A colite ulcerosa grave, independentemente dos critérios utilizados para a sua definição, apresenta-se sob a forma de diarreia mucosanguinolenta severa associada a sinais de toxicidade sistémica. Este facto constitui indicação para corticoterapia endovenosa com antibioterapia de largo espectro. Contudo em 20 a 30% dos casos não existe resposta clínica, obrigando a colectomia urgente com os riscos que esta cirurgia não electiva em doentes instáveis possui.

Assim a comunidade médica, bem como os doentes, aguardavam o aparecimento de agentes farmacológicos, imunossuppressores e de acção rápida para o controlo clínico desta apresentação patológica.

O primeiro relato de sucesso terapêutico com ciclosporina num doente com colite ulcerosa grave, definida pelos critérios de Truelove e Witts¹, data de 1984².

Desde essa comunicação têm-se multiplicado os estudos não controlados e mesmo alguns controlados com percentagens variáveis de sucesso, que no entanto são bastante satisfatórias (>70-80%). Contudo não está claro em muitos trabalhos se a melhoria clínica é acompanhada por igual melhoria endoscópica e histológica. Este facto, associado a muitos casos recidivarem após paragem de ciclosporina tem levado alguns autores^{3,4} a colocar a questão se esta atitude terapêutica não é mais que a preparação para uma cirurgia electiva.

CASO CLÍNICO

ACF, 62 anos, sexo masculino.

Recorre ao Serviço de Urgência por quadro clínico com início súbito e 15 dias de evolução caracterizado por diarreia mucosanguinolenta (8-10 dejectões diárias), febre de predomínio diurno (38 - 38.5 °C), dores abdomi-

nais tipo cólica, mais acentuadas nos quadrantes inferiores do abdómen, astenia, anorexia e emagrecimento (10 Kg).

Antecedentes pessoais: Diabetes Mellitus tipo II medicado com glibenclamida.

Ao exame objectivo apresentava bom estado geral, com abdómen timpanizado no hipocôndrio e flanco esquerdo, sendo discretamente doloroso à palpação profunda nos quadrantes inferiores.

T.A. 110/75 mm Hg. Pulso: 106 ppm.

Análiticamente: Leucócitos - 12700 / mm³, potássio sérico - 2.5 mEq/l, Hg - 13.0 gr/dl. Restantes análises efectuadas na urgência sem alterações.

Realizou radiografia simples do abdómen que mostrou distensão do cólon descendente, mais acentuada no ângulo esplénico (5.5 cm) (Figura 1).



Fig. 1 - Radiografia simples do abdómen mostrando distensão cólica

Foi internado com o diagnóstico de 1º episódio de colite ulcerosa / diarreia infecciosa. Em vista ao diagnóstico realizaram-se, em amostras sucessivas, coproculturas e pesquisa de ovos, quistos e parasitas. Estas foram negativas para *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica*, assim como para a pesquisa de toxinas do *Clostridium difficile*. Efectuou-se às 24h, sem preparação, rectosigmoidoscopia flexível (Figura 2)

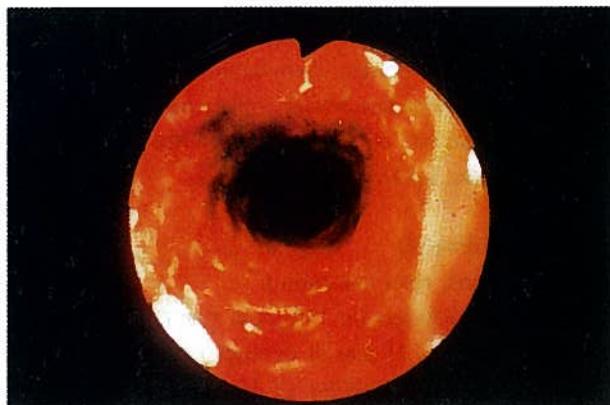


Fig. 2 - Imagem endoscópica às 24h após o internamento

visualizando-se marcada hiperémia, ulcerações superficiais com exsudado muco-purulento, grande friabilidade e zonas com hemorragia espontânea; estas imagens eram compatíveis com colite ulcerosa em actividade. O resultado anatomopatológico das biópsias efectuadas foi de colite ulcerosa em fase activa.

Às 24 horas estava-se pois perante um caso muito provável de colite ulcerosa grave com múltiplas dejeções diárias com sangue e sinais de toxicidade sistémica. Os critérios de Truelove e Witts¹ (Quadro I), eram nesta fase cumpridos na sua quase totalidade (Quadro II). Decidiu-se iniciar para além da reposição hidroelectrolítica e iónica, prednisolona 25mg e.v. 6/6h, ampicilina 1gr e.v.

Quadro I - Critérios de Truelove e Witts - Colite Ulcerosa Grave

| |
|-------------------------------------|
| ≥ 6 dejeções com sangue / dia |
| febre > 38°C |
| taquicardia ≥ 100 |
| VS > 30mm/1ª h |
| leucócitos > 13.000/mm ³ |
| Kaliémia < 3meq/l |
| Albuminémia < 3mg/dl |

Quadro II - Evolução Clínico-Laboratorial 1ºs 8 dias de internamento Corticoterapia ev

| Dias intern. | nº dej./d. | t. ax. (°C) | FC bpm | Hb (g/dl) | VS (mm/h) | leuc. /mm ³ | K ⁺ (meq/l) | Alb. (g/dl) |
|--------------|------------|-------------|--------|-----------|-----------|------------------------|------------------------|-------------|
| 1 | 9 | 38.5 | 106 | 13.5 | 45 | 15700 | 2.7 | 2.9 |
| 3 | 8 | 38 | 110 | 12 | 62 | 13900 | 3.6 | 2.5 |
| 5 | 10 | 38 | 96 | 11.2 | 60 | 14900 | 4.3 | 2.5 |
| 7 | 9 | 38.5 | 93 | 9.4 | 55 | 13400 | 4.3 | 1.8 |
| 8 | 9 | 38 | 112 | 8.2 | 75 | 13100 | 4.1 | 1.7 |

6/6h, gentamicina 80mg e.v. 8/8h e metronidazol 500mg e.v. 8/8h. Esta terapêutica foi mantida durante 8 dias sem melhoria clínica e laboratorial (Quadro III). Durante este período o doente manteve, nas radiografias de controlo diário, distensão cólica mais acentuada no ângulo esplénico, embora sem critérios de megacólon.

Quadro III - Evolução Clínico-Laboratorial 2 semanas de Ciclosporina ev

| Dias int/cicl. | nº dej./d. | t. ax. (°C) | FC bpm | Hb (g/dl) | VS (mm/h) | leuc. /mm ³ | K ⁺ (meq/l) | Alb. (g/dl) |
|----------------|------------|-------------|--------|-----------|-----------|------------------------|------------------------|-------------|
| 10/1 | 8 | 38 | 96 | 10.1 | 55 | 10800 | 4.4 | 1.7 |
| 14/5 | 6 | 36.7 | 88 | 11.1 | 55 | 10500 | 4.2 | 1.9 |
| 16/7 | 3 | 36.8 | 80 | 11.2 | 40 | 9100 | 4.1 | 2.0 |
| 18/9 | 2 | 36.6 | 80 | 11.5 | 40 | 7500 | 4.3 | 2.0 |
| 24/14 | 2 | 36.7 | 72 | 12.2 | 37 | 7200 | 4.4 | 3.0 |

Instituiu-se alimentação parentérica ao 5º dia, havendo necessidade de transfusão de 2 unidades de concentrado eritrocitário ao 8º dia de internamento.

Nesta fase, com oito dias de internamento, por ausência de resposta à corticoterapia estávamos perante um caso de colite ulcerosa grave refractária.

Por este motivo decide-se instituir terapêutica com ciclosporina endovenosa 4mg/Kg/dia. Quatro dias depois do seu início (quadro C) verifica-se desaparecimento da febre, diminuição da astenia, do número de dejeções e do sangue nestas; surge associadamente hipertensão arterial moderada que se controlou com 5 mg nifedipina po 8/8h.

Ao 18º dia de internamento a resposta à ciclosporina traduzia-se por melhoria clínica franca com 2-3 dejeções diárias sem sangue e desaparecimento dos sinais de toxicidade sistémica. Esta melhoria manteve-se até ao 24º dia passando-se então a ciclosporina a administração oral 8 mg/Kg/dia (600 mg/dia). Durante a terapêutica endovenosa com este fármaco foi possível a redução dos corticoides até 25 mg po. Manteve-se o controlo radiológico diário da distensão abdominal verificando-se melhoria a partir do 18º dia, altura em que se reinicia alimentação oral.

Os níveis séricos de ciclosporina foram controlados diariamente nos primeiros 8 dias e depois de 2 em 2 dias. A técnica utilizada foi o RIA monoclonal. Os valores observados oscilaram entre 220 e 457 ng/ml (média de 355 ng/ml). Após passagem a administração oral o doseamento tornou-se semanal, mantendo-se o desmame progressivo da corticoterapia.

Ao 25º dia de internamento, sem alteração do número e característica das dejeções, surge novamente febre elevada (38.5 - 39.5 °C), acompanhada de tosse e expectoração. A radiografia do tórax revelou imagem de pneumonia bilateral (Figura 3). O exame da expectoração e as hemoculturas permitiram o isolamento de *S. aureus*. A

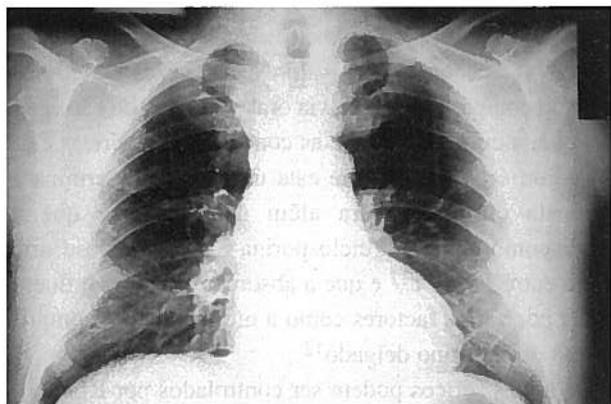


Fig. 3 - Radiografia do Tórax mostrando pneumonia bilateral

cura clínica e radiológica foi obtida em 10 dias com vancomicina e.v. (500 mg 8/8h) e imipenem e.v. (500 mg 8/8h), não se reduzindo a dose de ciclosporina.

Ao 40º dia de internamento o doente teve alta mantendo terapêutica oral com ciclosporina e sem corticoterapia que entretanto tinha sido descontinuada. Manteve esta terapêutica em ambulatório, estando clinicamente bem, tendo realizado às 8 semanas colonoscopia total para avaliação da extensão da doença.

Verificou-se a existência de pancolite, com desaparecimento da hemorragia espontânea e das ulcerações, redução da friabilidade mas manutenção de marcada hiperémia da mucosa associada a múltiplas formações pseudopolipóides e pontes condicionando áreas de estenose mais marcadas no cólon esquerdo.

Durante quatro semanas tentou-se reduzir a dose de ciclosporina sem sucesso devido ao aumento imediato do nº de dejeções.

Decidiu-se realizar ileocelectomia com ileostomia que decorreu sem complicações.

No exame macroscópico (Figura 4) da peça cirúrgica de ileocelectomia total (com 121 cm de comprimento) a mucosa cólica apresentava apagamento da pragueação habitual, era vermelha, friável, com múltiplas formações polipóides sésseis a par de áreas finamente granitadas e extensas zonas de ulceração (sem distribuição particular). Serosa intacta. As lesões eram contínuas sendo contudo mais discretas nos 13 cm distais da peça, e no íleon terminal.

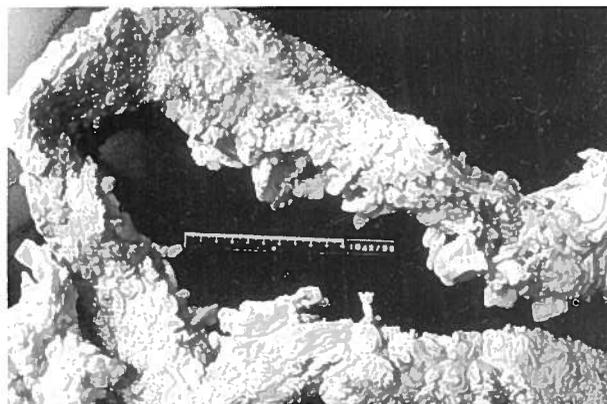


Fig. 4 - Peça de ileocelectomia: mucosa com múltiplas formações polipóides e áreas de ulceração

O material foi fixado em formol a 10% e os cortes de 3-4 m foram corados pela Hematoxilina-Eosina.

O exame com microscópio óptico⁵ revelou áreas de erosão, algumas em fase de reepitelização com aspectos regenerativos de glândulas. Nas zonas de maior preservação da mucosa havia distorsão, ramificação e encurtamento de glândulas, com diminuição da população cali-

ciforme e metaplasia das células de Paneth.

Observava-se intenso infiltrado inflamatório envolvendo a mucosa e submucosa (Figura 5 e 6), constituído por elementos mono e polimorfonucleares com formação de abscessos de cripta. Os pólipos observados correspondiam a pólipos inflamatórios (*pseudopólipos*).

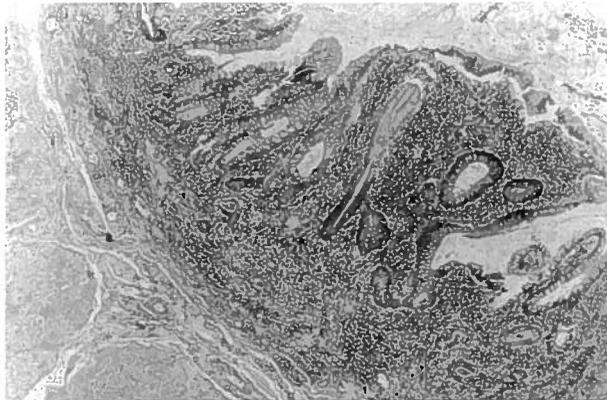


Fig. 5 - Inflamação da mucosa e submucosa; esboço de "pseudopólipo" (H. & E. x40)

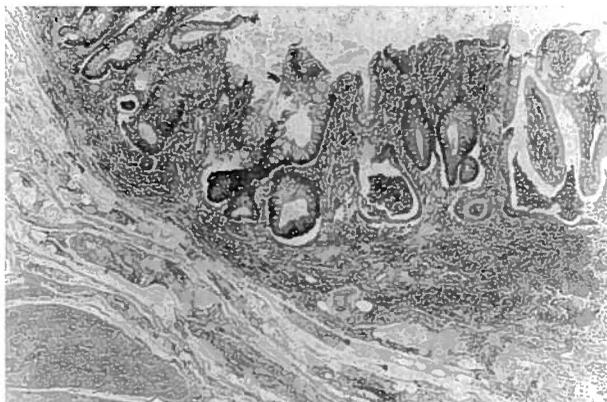


Fig. 6 - Distorção glândular; formação de abscessos de cripta (H. & E. x40)

As lesões eram difusas com atingimento do bordo cólico e com envolvimento focal do íleon terminal. Não se observaram imagens de displasia⁶. Os gânglios linfáticos do mesocólon eram reactivos.

O diagnóstico final foi de colite ulcerosa activa; sem displasia.

Actualmente o doente encontra-se clinicamente sem queixas não fazendo qualquer medicação, ponderando-se a realização em 2º tempo de proctectomia.

DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial neste caso foi baseado no quadro clínico de natureza aguda. Nesta situação o principal diagnóstico diferencial é a colite infecciosa que foi excluída pela pesquisa de ovos, quistos e parasitas e coproculturas em amostras sucessivas de fezes.

A colite ulcerosa é referida em muitos trabalhos como tendo um segundo pico de incidência em doentes idosos⁷ e a apreensão clínica sob a forma de um quadro agudo não é incomum⁷. Neste doente a clínica e os achados endoscópicos eram altamente sugestivos. Por outro lado a dor pouco acentuada e ausência de contactos infecciosos não parecia favorecer a colite infecciosa.

Igualmente a colite isquémica foi excluída pelo quadro e evolução clínica bem como pelos achados endoscópicos. A histologia confirmaria posteriormente estas hipóteses.

A gravidade do quadro clínico parece inquestionável. O doente apresentava múltiplas dejeções com sangue associada a sinais de toxicidade sistémica preenchendo na quase totalidade os critérios de Truelove e Witts¹. Não existe consenso sobre o número de critérios que são necessários para estabelecer o diagnóstico de colite ulcerosa grave embora neste caso a intensa actividade intestinal e alteração de outros parâmetros seja muito sugestiva. Daí a opção terapêutica inicial com cortico e antibioterapia de largo espectro nas doses habituais.

Após uma semana de terapêutica e na ausência de resposta, esta deve ser parada já que muito poucos doentes irão responder e o risco de complicações como sépsis aumenta substancialmente⁸.

Depois da publicação do primeiro caso² de sucesso terapêutico com ciclosporina na colite ulcerosa grave refractária, pelo menos 15 estudos não controlados e 1 controlado, englobando mais de 100 doentes, foram publicados. No único trabalho de metanálise efectuado⁹ foram analisados 11 ensaios não controlados (76 doentes), tendo-se encontrado uma resposta de 80% em administração endovenosa quando comparada com 60% em terapêutica oral. Embora os relatos de Lichtiger e Present¹⁰ sugiram inicialmente uma boa correlação entre os níveis séricos e a resposta terapêutica, trabalhos subsequentes não comprovaram esta relação¹¹. Contudo com a utilização da via endovenosa as concentrações séricas obtidas são mais elevadas bem como as atingidas no cólon que chegam a valores dez vezes superiores quando comparadas com a via oral¹². Apesar de não estar provada a correlação entre as concentrações séricas e as do cólon é provavelmente esta última que determina a resposta clínica¹³. Para além disto sabe-se que a biodisponibilidade da ciclosporina após uma dose oral varia entre 12-35%¹² e que a absorção pode ser influenciada por vários factores como a motilidade e o comprimento do intestino delgado¹².

Os níveis séricos podem ser controlados por RIA monoclonal e cromatografia de fase líquida⁹ (HPLC). Os ní-

veis séricos obtidos na terapêutica endovenosa são geralmente mais altos que a estreita janela utilizada em transplante⁸. Um estudo controlado⁸ refere valores de ciclosporina médios de 482 ng/ml, valores ligeiramente superiores a todos os outros estudos. Enquanto trabalhos posteriores não esclarecerem sobre o potencial tóxico destes altos valores parece ser prudente o ajuste da terapêutica para níveis entre 250-350 ng/ml¹⁴. A maioria dos autores^{8,9,14} recomenda doseamentos diários em terapêutica endovenosa e semanais para administração oral.

Num estudo controlado realizado em 1994⁸ a percentagem de resposta foi 82%. Existe hoje algum consenso^{8,14} que a administração endovenosa em dose de 4mg/Kg/dia é vantajosa pela sua eficácia e baixa toxicidade embora existam dois estudos não controlados que referem sucesso terapêutico com doses mais reduzidas (1-2 mg/Kg/dia)^{15,16}.

A ciclosporina endovenosa deve ser administrada não mais que 14 dias^{8,14,17}. A grande maioria dos sucessos terapêuticos é obtida na primeira semana (em média 7 dias). Um estudo⁸ controlado utilizou infusão contínua obtendo resultados mais precoces. Não foram encontrados factores preditivos de resposta embora vários autores^{8,9} refiram a diminuição de sangue nas fezes como o primeiro sinal de melhoria clínica.

Diversos efeitos secundários podem surgir durante o uso de ciclosporina^{8,9,14,17} como parestesias, hipertricose, hipertensão, tremores, nefrotoxicidade, cefaleias, convulsões, neoplasia e reacção anafilática (só com administração e.v.). A incidência de toxicidade é mais marcada em administração e.v. e quase todos os efeitos secundários são dose dependentes e reversíveis com a redução da dose ou paragem do fármaco^{9,14}.

A hipertensão surge em cerca de 10%¹⁴ dos casos. É geralmente moderada respondendo bem aos antagonistas do cálcio. Se a resposta for incompleta deve ajustar-se a dose de ciclosporina.

As parestesias ocorrem em 20 a 25% dos casos⁹, manifestando-se tipicamente por sensação de queimadura nas extremidades, acompanhadas frequentemente por tremores das mãos. Estas manifestações tendem a desaparecer rapidamente com a paragem da droga.

A hipertricose ocorre em cerca de 13% dos casos⁹ e é caracterizada pelo crescimento piloso em especial ao longo da coluna, metade proximal dos membros superiores e na face. Raramente se torna um problema cosmético severo. Este efeito desaparece gradualmente em semanas ou meses após paragem do fármaco.

Um pequeno número de infecções oportunistas têm sido descritas como pneumonia a *pneumocystis carinii* e

a esofagite herpética¹⁴. Por vezes podem ocorrer sépsis a outros agentes que não oportunistas, como no presente caso.

A maior preocupação com o uso de ciclosporina especialmente, com doses elevadas, é o potencial nefrotóxico. Cerca de 20% dos doentes submetidos ao uso de ciclosporina terão uma redução da taxa de filtração glomerular em 20%¹⁴. Este efeito resulta da vasoconstricção da arteríola aferente e é reversível 2 semanas após a paragem do fármaco. Pensava-se que estas alterações não eram acompanhadas de tradução anátomo-patológica. Contudo num estudo recente¹⁸ feito em doentes (sem insuficiência renal) submetidos a biópsia renal encontraram-se evidências histopatológicas de lesão renal (21% dos casos) que poderão ser irreversíveis. Estas alterações pareciam depender mais da dose de ciclosporina do que da duração da terapêutica.^{8,14,18}

Doses elevadas de ciclosporina, valores séricos iniciais de creatinina elevados e a idade parecem ser os principais factores de risco¹⁴. Assim recomenda-se que não sejam ultrapassadas dose de 5mg/Kg/dia e.v. e que aumentos de creatinina sérica superiores a 30% dos valores basais sejam acompanhados de redução da dose em 50%. Se não houver melhoria a droga deve ser descontinuada.^{14,17}

Outra preocupação diz respeito ao aumento de incidência neoplásica, nomeadamente de linfoma. Em doentes submetidos a ciclosporina por outras indicações calcula-se que o risco seja de 0.3%. Até à data não existem comunicações de linfomas em doentes portadores de doença inflamatória intestinal tratados com este fármaco^{8,9,14,17}.

Um outro relato¹⁹ recente sobre toxicidade, diz respeito à associação entre alimentação parentérica e a utilização de ciclosporina e.v.: Actis et al referem o aumento da toxicidade hepática em doentes com esta associação, sugerindo um efeito sinérgico destas duas entidades. Tal referência carece no entanto de outras séries para validação.

Após a terapêutica endovenosa a ciclosporina deve ser administrada oralmente 3-6 meses^{14,17}. Contudo a incidência de recaídas é alta após a tentativa de descontinuar o fármaco e esse facto não é evitado por doses de manutenção reduzidas.^{8,14}

Na metanálise de Sandborn e Tremaine⁹ apenas 46% dos doentes se mantiveram em remissão após paragem de ciclosporina. Relatos mais recentes^{3,4} referem necessidade de colectomia em 38-70% dos casos, 6 meses após paragem da terapêutica endovenosa.

Para além disso os efeitos tóxicos limitam o uso do fár-

maco a longo prazo. Num estudo²⁰ realizado com 3 meses de terapêutica oral em doses elevadas, 19% dos doentes pararam a ciclosporina por elevação persistente dos níveis séricos de creatinina e potássio e 43% tiveram parestesias.

Existem relatos de baixa percentagem de recidivas com a passagem a azatioprina^{8,17} e aminosalicilatos orais embora outros^{3,4} não tenham obtido resultados tão satisfatórios; daí que dúvidas persistam ainda neste campo. Um estudo não controlado de Banares et al²¹ refere uma baixa percentagem de recidivas (10%) em 10 doentes submetidos a terapêutica de manutenção com azatioprina associada a mesalamina. O original deste relato é o início de terapêutica de manutenção com aqueles dois fármacos, logo após a obtenção de remissão com ciclosporina endovenosa.

No nosso serviço, foram tratados até ao momento 4 doentes com ciclosporina endovenosa. Todos apresentavam colite ulcerosa grave com sinais de toxicidade sistémica, não tendo respondido à corticoterapia endovenosa. Verificou-se sempre uma resposta positiva à instituição de ciclosporina e.v. com melhoria e remissão do quadro clínico. Iniciaram posteriormente terapêutica de manutenção oral com aquele fármaco, tendo este sido substituído aos 2-3 volta dos três meses por azatioprina. Apenas um doente se manteve em remissão, tendo os outros três recidivado e submetidos a cirurgia electiva. Até ao momento não temos experiência com o início precoce de azatioprina após obtenção do efeito terapêutico com a ciclosporina endovenosa.

O doente do caso apresentado iniciou melhoria ao 4º dia com diminuição da quantidade de sangue nas fezes e resposta clínica e laboratorial ao 7º dia. Ao 14º dia iniciou-se ciclosporina oral em doses altas (8 mg/Kg/dia) mantendo-se o doente em remissão.

As duas únicas manifestações de toxicidade foram a hipertensão moderada, facilmente controlável com nifedipina e a pneumonia com sépsis que respondeu à antibioterapia.

A terapêutica oral com ciclosporina permitiu a descontinuação dos corticóides mantendo-se o doente assintomático, sem manifestações tóxicas, até à colonoscopia. As imagens desta são compatíveis com colite ulcerosa em actividade e intensa regeneração em todo cólon ainda que sem tradução clínica. Duas tentativas de redução da dose da droga resultaram em aumento imediato do número de dejectões. Este facto associado aos achados endoscópicos levou à decisão de intervenção cirúrgica. A peça resultante confirmaria histologicamente a pancolite em actividade e intensa regeneração. A ausência de dis-

plasia foi a aguardada no contexto evolutivo da doença. Actualmente o doente encontra-se sem queixas.

Conclui-se que a ciclosporina permitiu a resolução de um quadro grave refractário à corticoterapia embora não evitasse a colectomia numa fase mais tardia.

Apesar de se saber da boa correlação clínica-endoscópica na colite ulcerosa a literatura não refere quais as características endoscópicas e histológicas dos doentes submetidos a colectomia por recidiva após paragem ou redução da dose de ciclosporina. Para além disso múltiplos trabalhos referem apenas resposta clínica mas não fornecem dados endoscópicos e histológicos na fase de terapêutica endovenosa; um estudo que relacione com exactidão a resposta clínica e os achados endoscópicos durante a terapêutica com ciclosporina bem como a sua evolução seria importante.

Gostaríamos ainda de salientar ainda que apesar de todos os relatos e experiência acumulada Kornbluth refere em 1997 que o uso de ciclosporina pode ser benéfico, devendo no entanto ser restricto a centros especializados²², numa altura em que começam a surgir os primeiros relatos da utilidade do FK-506 como agente imunossupressor na colite ulcerosa^{23,24}.

BIBLIOGRAFIA

1. TRUELOVE SC, WITTS LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041,
2. GUPTA S, KESHAVARZIAN A, HODGSON HJF: Cyclosporin in ulcerative colitis (letter to the editor). *Lancet* 1984; 2:1277-78
3. KOZAREK R, BEDARD C, PATTERSON D et al: Cyclosporin (Cy) use in the pre-colectomy chronic ulcerative colitis (CUC) pt in the Pacific northwest. *Gastroenterology* 1994;106;Suppl:A715, abstract
4. BAERT F, HANAUER S: CYA in severe steroid-resistant UC: long-term results of therapy. *Gastroenterology* 1994;106;Suppl:A648, abstract
5. MITROS FA: Atlas of Gastrointestinal Pathology, 1988 Lippincott-Gower
6. MORSON AND DAWSON: *Gastro-Intestinal Pathology* 1991; 6-37, 3rd edition, Blackwell Scientific Publications
7. SLEISENGER M, FORDTRAN J: *Gastrointestinal Disease* 1993; V-64, fifth edition, WB Saunders Company
8. LICHTIGER S, PRESENT DH, KORNBLUTH A et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5
9. SANDBORN WJ, TREMAINE WJ: Cyclosporine treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:981-990
10. LICHTIGER S, PRESENT DH: Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 16-9
11. KAHAN BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1275-1738
12. SANDBORN WJ, STRONG RM, FORLAND SC, CHASE RE, CUTLER RE: The pharmacokinetics and colonic tissue concentrations of cyclosporine after i.v., oral and enema administration. *J Clin Pharmacol* 1991;31:76-80
13. SANDBORN WJ, GOLDMAN DH, LAWSON GH, PERRAULT J: Measurement of colonic tissue cyclosporine concentration in children with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:125-9
14. SANDBORN WJ: Immune modifiers: How early and how safe? *AGA Postgraduate Course* 1995

15. ACTIS GC, OTTOBRELLI A et al: Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need of high-dose steroids. *J Clin Gastroenterol* 1993 Jul; 17(1): 10-3
16. ROSSELLI M, CASA A, OLIVA L et al: Treatment of acute a steroid-resistant ulcerative colitis with continuous venous infusion of cyclosporine. *Recenti-Prog-Med* 1996 Sep; 87(9):416-21
17. PRESENT DH: Cyclosporine and other immunosuppressive agents: current and future role in the treatment of inflammatory bowel disease (editorial). *Am J Gastroenterol* 1993 May; 88(5): 627-30
18. FEUTREN G, MIHATSCH MJ for the International Kidney Biopsy Registry Of Cyclosporine in Autoimmune diseases: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Eng J Med* 1992; 326:1654-1660
19. ACTIS GC, DEBERNARDI VW, LAGGET M et al: Hepatotoxicity of intravenous cyclosporin A in patients with acute ulcerative colitis on total parenteral nutrition. *Liver* 1995; 15:320-23
20. BRYNSKOV J, FREUND J et al: Final report on a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial of cyclosporine treatment in active Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:689-95
21. BANARES F, BERTRAN X, COMAS ME et al: Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2498-99
22. KORNBLUTH A, SACHAR DB: Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:204-211
23. VAN-HOGEZANS RA, VERSPAGET HW: Selective immunomodulation in patients with inflammatory bowel disease-future therapy or reality ?. *Neth- J-Med* 1996; 48:64-67
24. AIKO S, CONNER EM, FUSELER et al : Effects of cyclosporine or FK-506 in chronic colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:1075-84