

Patologia clinica

a cura di F. Menestrina, G. Monga

Linee guida per la diagnosi anatomopatologica delle malattie infiammatorie croniche idiopatiche intestinali

M. CORNAGGIA, C. CAPELLA, W. GRIGIONI

Norme generali

Le malattie infiammatorie del colon rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie a diversa etiologia che possono presentare, dal punto di vista morfologico, aspetti sovrapponibili.

Non esistono caratteri morfologici patognomonic e la diagnosi corretta spesso emerge dalla accurata valutazione degli aspetti morfologici e dei dati clinici.

In alcuni casi l'interpretazione del materiale biotico è così complessa che l'aspetto morfologico anche se associato ad un'accurata anamnesi non permette una diagnosi di certezza.

Il materiale biotico, quando non è diagnostico, può richiedere nella sua definizione un referto descrittivo nel quale si contempla un aspetto morfologico «compatibile con» o «suggestivo» per una determinata malattia intestinale.

In altri casi, la diagnosi può essere formulata con riserva per:

- 1) mancanza o inadeguatezza di dati clinici
- 2) numero di campioni biotici insufficiente
- 3) inadeguato orientamento del materiale biotico.

I casi 2 e 3 rappresentano l'evenienza più comune. Il patologo in questa circostanza deve segnalare la non conformità del materiale ai colleghi clinici ed endoscopisti pur non potendo esimersi dal formulare, se pur con riserva, un orientamento diagnostico.

La diagnosi di colite cronica, spesso usata come diagnosi «di comodo» in presenza di artefatti tecnici quali edema, microemorragie o lieve deplezione di muco, legati alla preparazione del colon e/o al prelievo biotico è comunque da evitare.

Introduzione

La diagnosi delle malattie infiammatorie croniche idiopatiche intestinali (IBD) deve essere sempre effettuata correlando dati clinici, radiologici, endoscopici ed istopatologici.

La diagnosi istopatologica è di fondamentale importanza ai fini della scelta terapeutica (terapia medica versus terapia chirurgica; impiego di cortisonici e/o 5ASA) e nel monitoraggio della stessa.

Il patologo deve, in ordine crescente di precisione diagnostica:

1. Fare una diagnosi differenziale fra coliti aspecifiche ed IBD.
2. Fare una diagnosi differenziale fra RCU e morbo di Crohn.
3. Segnalare la presenza di lesioni displastiche.
4. Valutare il grado di attività della malattia.
5. Valutare l'effetto della terapia praticata.

Notizie cliniche

Le informazioni cliniche indispensabili per un corretto inquadramento dei casi possono essere distinte in 3 categorie (vedi modello allegato).

1) Dati clinici:

Durata dalla sintomatologia.

Tipo di diarrea (numero di scariche die, presenza di sangue).

Presenza di sintomi sistemici: febbre, modificazioni degli indici di flogosi.

Presenza di patologie extraintestinali di rilievo.

Eventuale terapia praticata.

2) Dati di laboratorio.

È indispensabile conoscere i risultati delle coproculture e delle ricerche parassitologiche sulle feci.

3) Quadro endoscopico.

È indispensabile sapere fino a quale tratto del colon è stato condotto l'esame (pancolonscopia/colonscopia parziale) e, soprattutto, se è stato esaminato l'ileo terminale.

Una copia della descrizione endoscopica è utile, ma non indispensabile; può essere sostituita da una descri-

zione sintetica delle principali lesioni osservate (va sempre riferita la presenza di malattia diverticolare).

Appare di fondamentale importanza una diagnosi od un orientamento diagnostico del gastroenterologo basati sulla storia clinica, sul quadro endoscopico e sui dati di laboratorio.

4) Quadro radiologico.

Le informazioni sull'aspetto radiologico delle lesioni sono di fondamentale importanza per tutti quei tratti dell'intestino che l'endoscopista non è riuscito ad esaminare (digiuno, ileo terminale, porzioni a monte di tratti stenotici).

Campionamento

1. Biopsie

I prelievi delle differenti sedi anatomiche devono sempre essere posti in provette distinte ed identificate; ogni prelievo deve essere orientato utilizzando carta bibula od altro supporto.

1.1. Campionamento ottimale.

Bisogna effettuare prelievi (almeno 3 per sede) in tutti i tratti del colon o dell'ileo sia in quelli con aspetto patologico che in quelli senza evidenti lesioni macroscopiche per la presenza di displasia (aree polipoidi, rilevate, a placca).

1.2. Campionamento minimo.

Va campionato il tratto di intestino che sembra contenere le lesioni più significative e bisogna sempre effettuare un prelievo di mucosa rettale.

Questo tipo di campionamento da considerare sempre con ridotta o assente possibilità diagnostica *non può essere usato per la prima diagnosi di malattia.*

2. Pezzi operatori

Il pezzo operatorio va inviato al patologo a fresco e la richiesta istologica deve contenere una precisa descrizione del tratto di intestino ed eventualmente di altri visceri asportati; nel caso di lesioni complicate (ascessi, fistole, aderenze) può essere utile l'uso di reperi.

Il patologo deve identificare le strutture asportate, orientare il pezzo in posizione anatomica, ed aprirlo. Il colon va aperto lungo la faccia anteriore, fra le tenie, ed il piccolo intestino lungo il versante antimesenterico. Prima di metterlo nel fissativo il pezzo andrà steso a piatto utilizzando degli spilli ed una tavoletta di legno.

2.1. Campionamento ottimale.

Il pezzo operatorio va esaminato con attenzione, facendone una descrizione sintetica e precisa, annotando (vedi modello di descrizione standard):

1. la distribuzione delle lesioni
 2. le caratteristiche delle lesioni mucose
 3. le caratteristiche delle lesioni della parete
- Bisogna prelevare, identificandolo separatamente, almeno un campione per ogni porzione di intestino e per i margini di resezione; vanno inoltre campionate tutte le aree polipoidi rilevate o piatte per la presenza di displasia e/o di neoplasia.

2.2. Campionamento minimo.

Il pezzo operatorio va esaminato con attenzione, annotando almeno:

1. se le lesioni sono continue o segmentarie
2. la presenza di interessamento ileale
3. la presenza di interessamento rettale

Va campionato il tratto di intestino che sembra contenere le lesioni più significative effettuando un prelievo di mucosa rettale, anche se indenne.

Lesioni elementari istologiche

La diagnosi di IBD si basa, schematicamente, sul riconoscimento di lesioni elementari che possono essere osservate, nei frammenti biotici, a livello della mucosa e della sottomucosa e, nei pezzi operatori, anche nelle altre tonache della parete.

Lesioni mucose e sottomucose

1. *Anomalie della struttura della mucosa* (vanno valutate facendo particolare attenzione all'orientamento dei prelievi).

- 1.1. Irregolarità della superficie mucosa
- 1.2. Distorsione ghiandolare: perdita del parallelismo delle cripte che assumono aspetto ramificato o mostrano dilatazioni.
- 1.3. Atrofia ghiandolare: riduzione numerica ed accorciamento delle cripte.
- 1.4. Trasformazione villiforme dell'epitelio superficiale.
- 1.5. Sclerosi della lamina propria.
- 1.6. Ispessimento o assenza della muscularis mucosae.

2. *Pseudomembrane erosioni ed ulcere.*

- 2.1. Pseudomembrane: materiale necrotico, fibrina, cellule infiammatorie adese alla superficie interna.
- 2.2. Erosioni: piccole soluzioni di continuo del rivestimento epiteliale, occupate da fibrina.
- 2.3. Ulcere: ampie soluzioni di continuo della mucosa il cui fondo è costituito da tessuto di granulazione.
- 2.4. Ulcere aftoidi: soluzioni di continuo dell'epitelio al cui fondo appare ben riconoscibile un follicolo linfatico.

3. *Alterazioni dell'epitelio.*

- 3.1. Deplezione di muco: riduzione quantitativa del muco contenuto nelle cellule caliciformi delle cripte

- e dell'epitelio superficiale (è opzionale l'impiego di una colorazione istochimica per le mucine).
- 3.2. Metaplasia a cellule di Paneth.
 - 3.3. Metaplasia pseudopilorica (o cellule della linea associata ad ulcera).
 - 3.4. Displasia a basso grado.
 - 3.5. Displasia ad alto grado.
 - 3.6. Modificazioni riparative: scarsità di muco, anomalie nucleari, mitosi.
 - 3.7. Apoptosi: l'apoptosi è abnorme quando è presente nell'epitelio delle cripte o è aumentata nell'epitelio superficiale.
 - 3.8. Linfociti intraepiteliali: sono da considerare notevolmente aumentati quando sono > di 20 per 100 cellule epiteliali.
4. *Infiltrato infiammatorio.*
- 4.1. Linfoplasmacellulare: aumento significativo del numero di linfociti e plasmacellule presenti nella lamina propria della mucosa. Difficile da valutare: esiste una sensibile variazione fisiologica
 - 4.2. Granulocitario: presenza di granulociti neutrofili ed eosinofili, nell'epitelio (criptite) o nel lume delle cripte (ascessi criptici) e nella lamina propria. La presenza di alcuni elementi granulocitari e l'edema sono correlabili al microtrauma legato alla procedura endoscopica.
 - 4.3. Flogosi granulomatosa: aree di flogosi linfoplasmacellulare e macrofagica associata ad abbondante neof ormazione vasale e ad infiltrati granulocitari
 - 4.4. Granulomi epitelioidi: aggregati di cellule istiocitarie epitelioidi talvolta associate a cellule giganti.
 - 4.5. Incremento del numero dei follicoli o degli aggregati linfoidi.
5. *Alterazioni vascolari.*
- 5.1. Congestione ematica capillare (nella sottomucosa).
 - 5.2. Edema e dilatazione dei vasi linfatici.

Lesioni negli altri strati della parete intestinale

1. Aggregati linfoidi transmurali.
2. Edema e dilatazione dei vasi linfatici.
3. Fibrosi sottomucosa.
4. Flogosi granulomatosa (vedi sopra).
5. Granulomi epitelioidi.
6. Ulcere a fessura (profonde o superficiali).
7. Fistole.
8. Iperplasia neuromatosa, prevalentemente del plesso mioenterico ma anche del plesso sottomucoso.

Distribuzione anatomica delle lesioni

1. Lesioni continue.
2. Prevalenza distale nel grosso intestino.
3. Interessamento rettale.

4. Interessamento totale del colon.
5. Presenza di anomalie in aree endoscopicamente normali.
6. Lesioni discontinue, focali o segmentarie.
7. Prevalenza colonica destra.
8. Assenza di lesioni rettali.
9. Infiammazione attiva nell'ileo.
10. Interessamento anale.

Tecniche

Nella pratica routinaria la maggior parte dei casi di malattia infiammatoria cronica idiopatica può essere diagnosticata impiegando preparati colorati con ematossilina eosina. In taluni casi può essere utile, per la valutazione della deplezione di muco, la colorazione istochimica Alcian blu-PAS pH 2,5.

Nella diagnosi differenziale con alcune entità (vedi tavola sinottica) può, invece, essere necessario ricorrere alle seguenti colorazioni:

- colorazione di Ziehl-Nielsen per l'identificazione dei micobatteri
- tricromica di Masson per lo studio della membrana basale.

In alcuni casi, infine, appare utile la tipizzazione dell'infiltrato infiammatorio, mediante tecniche immunohistochemiche (avidina biotina perossidasi) e specifici anticorpi monoclonali per l'identificazione dei linfociti B (CD20) e dei linfociti T (CD3) e per lo studio delle immunoglobuline (anticorpi anti IgG, IgA, IgM e IgE).

Categorie diagnostiche

La diagnosi di *malattia infiammatoria cronica idiopatica intestinale NAS* deve essere limitata il più possibile. Il termine va utilizzato soltanto nei casi in cui, per la scarsità di informazioni clinico-endoscopiche, la diagnosi venga effettuata limitandosi all'osservazione microscopica e questa non consenta neppure una diagnosi di compatibilità con una precisa entità (RCU, morbo di Crohn, colite indeterminata).

Una diagnosi di *compatibilità* (con RCU o morbo di Crohn) va effettuata quando i dati clinico-endoscopici forniti appaiono insufficienti e/o discordanti con le lesioni istologiche.

La diagnosi di *colite indeterminata* va effettuata soltanto nei casi che mostrano, contemporaneamente, aspetti istologici sovrapposti di RCU e di morbo di Crohn.

Il *grado di attività della malattia* va specificato soltanto nella RCU distinguendo 3 gradi: lieve, moderato e severo. Viene valutato in base alla presenza di ulcere, all'entità dell'infiltrato granulocitario nelle cripte, alla

congestione vascolare ed alle modificazioni riparative degli epitelii; l'attività viene considerata severa quando sono presenti ulcere.

La diagnosi di *malattia quiescente o in esiti* deve essere soltanto una diagnosi di compatibilità e va effettuata soltanto dopo aver osservato, istologicamente, la malattia in fase attiva.

Schema di risposta per malattie infiammatorie croniche idiopatiche intestinali

Biopsie

Se la *diagnosi istopatologica è certa* non è obbligatoria la descrizione del quadro morfologico, bisogna, invece:

1. specificare il tipo di IBD (RCU, morbo di Crohn, colite idiopatica indeterminata)
2. indicare il grado di attività (solo per la RCU): distinguendo tre gradi (lieve, moderato, severo).
3. segnalare l'eventuale presenza di displasia: assente, a basso grado o ad alto grado.
4. esprimere un giudizio sulla risposta alla terapia praticata: quadro istologico migliorato, invariato o peggiorato.

Se la *diagnosi è di compatibilità o incerta*, bisogna:

1. riportare una sintetica descrizione degli aspetti microscopici
2. esprimere, se possibile, un giudizio di compatibilità con una IBD (RCU, morbo di Crohn, colite idiopatica indeterminata)
3. indicare se la malattia è attiva o inattiva
4. segnalare l'eventuale presenza di displasia: assente, a basso grado, ad alto grado.

Pezzi operatori

Macro.

Si deve descrivere il/i segmento/i di ileo e/o colon della

lunghezza di cm. dopo fissazione, in cui si osserva:

- ulcere lineari
- ulcere a stampo
- ulcere serpiginose
- aspetto ad acciottolato
- pseudopolipi
- stenosi
- fistole
- altro

Micro.

Vedi biopsie.

Bibliografia

- ¹ Goldman H. *Ulcerative colitis and Crohn's disease*. In: Ming SC, Goldman H, eds. *Pathology of the gastrointestinal tract*. W.B. Saunders Company 1992.
- ² Goldman H. *Interpretation of large intestinal mucosa biopsy specimens*. *Hum Pathol* 1994;25(11):1150-1159.
- ³ Haggitt RC. *The differential diagnosis of idiopathic inflammatory bowel disease*. In: Norris HT, ed. *Pathology of the colon, small intestine and anus*. Churchill Livingstone 1991.
- ⁴ Hamilton SR. *Diagnosis and comparison of ulcerative colitis and Crohn's disease involving the colon*. In: Norris HT, ed. *Pathology of the colon, small intestine and anus*. Churchill Livingstone 1991.
- ⁵ Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society Gastroenterology Initiative*. *J Clin Pathol* 1997;50:93-105.
- ⁶ Morson BC. *Alimentary tract*. Vol. 3, Systemic Pathology III edition, General Editor W.S.C. Symmers. Churchill Livingstone 1987.
- ⁷ Whitehead R. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. II edition, Churchill Livingstone 1995.

Malattie infiammatorie intestinali. Criteri per la diagnosi differenziale.

Tipo di malattia	Notizie cliniche	Lesioni guida	Distribuzione delle lesioni	Tecniche
<i>RCU</i>	Diarrea. Proctorragia.	Irregolarità della superficie mucosa Atrofia e distorsione delle cripte. Infiammazione cronica diffusa densa. Deplezione di muco. Aggregati plasmacellulari basali. Cripte e ascessi criptici. Congestione vascolare.	Prevalente interessamento sinistro. Lesioni continue. Ileo risparmiato. Malattia mucosa/sottomucosa.	Ematossilina eosina. Alcian blu-PAS.
<i>M. di Crohn</i>	Diarrea. Febbre. Indici di flogosi sistemica. Fistole anali.	Granulomi epitelioidi non caseificanti. Aggregati linfoidi nella sottomucosa focali-zonali. Aggregazione pericriptica di granulociti. Ulcere aftoidi e a fessura.	Prevalente interessamento destro. Lesioni discontinue. Risparmio rettale. Interessamento ileale. Malattia transmurale.	Ematossilina eosina. Alcian blu-PAS.
<i>Colite indeterminata</i>	Coesistenza di sintomi tipici per RCU e per M. di Crohn.	Coesistenza di lesioni guida tipiche per RCU e per M. di Crohn.	Distribuzione diffusa o segmentaria. Malattia mucosa/transmurale.	Ematossilina eosina. Alcian bluPAS
<i>Colite acuta a risoluzione spontanea</i>	Diarrea. Coprocultura positiva.	Edema della mucosa. Granulociti nella lamina propria. Assenza di distorsione delle cripte e di infiltrato mononucleato denso.	Lesioni diffuse. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina.
<i>Colite pseudomembranosa</i>	Assunzione di antibiotici.	Erosioni superficiali ricoperte da pseudomembrane.	Lesioni diffuse. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina.
<i>Colite ischemica</i>	Diarrea ematica	Necrosi a tutto spessore della mucosa. Microcripte atrofiche. Ialinosi della lamina propria.	Lesioni segmentarie.	Ematossilina eosina.
<i>Colite post-attinica</i>	Diarrea ematica. Pregressa irradiazione	Edema e sclerosi della mucosa. Fibroblasti atipici. Lesioni dei vasi capillari	Lesioni zonali (in corrispondenza del tratto irradiato).	Ematossilina eosina.
<i>Colite linfocitica</i>	Diarrea.	Presenza di numerosi linfociti intraepiteliali.	Lesioni diffuse. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina. CD20, CD3.
<i>Colite da farmaci</i>	Assunzione di: anti-infiammatori non steroidei, metildopa, sali d'oro, 5-FU.	Numerosi granulociti eosinofili nella lamina propria. Necrosi epiteliale. Distorsione delle cripte. Proliferazione di tessuto di granulazione nella lamina propria. Scarsità di cellule mononucleate.	Lesioni diffuse o malattia dei diaframmi (colon destro). Malattia mucosa/sottomucosa.	Ematossilina eosina.
<i>Colite da diversione</i>	Pregresso intervento chirurgico con esclusione di un tratto di intestino.	Infiammazione cronica diffusa. Ascessi criptici. Lieve distorsione delle cripte.	Interessamento del tratto di intestino escluso. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina.
<i>Colite collagena</i>	Diarrea acquosa da più di 3 mesi.	Spessa banda collagena continua nella lamina propria intercriptica sottoepiteliale.	Lesioni diffuse o zonali. Possibile risparmio rettale. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina. Tricromica di Masson.
<i>Colite indotta da proteine ingerite (proctocolite allergica)</i>	Insorgenza fino a 2 anni di età. Diarrea ematica in seguito ad assunzione di proteine che scompare escludendole dalla dieta.	Edema della mucosa. Abbondanti infiltrati granulocitari eosinofili alla base della lamina propria e nella muscolaris mucosae. Plasmacellule contenenti IgE.	Lesioni focali. Prevalenza retto-sigmoidea. Malattia mucosa.	Ematossilina eosina. Anticorpi anti IgG, IgA, IgE, IgM.
<i>Colite nella malattia diverticolare</i>	Diverticolosi. Pazienti anziani.	Infiammazione cronica diffusa. Distorsione delle cripte. Cripte neutrofila focale o diffusa. Cripte granulomatosa.	Lesioni localizzate al tratto in cui sono presenti i diverticoli (sigma e/o colon discendente). Mucosa rettale normale.	Ematossilina eosina.

PROPOSTA DI SCHEDA CLINICO-ENDOSCOPICA

(da concordare con i gastroenterologi locali e da allegare alla richiesta di esame anatomico-patologico soprattutto per la prima diagnosi di malattia)

Cognome e nome paziente:

Quadro clinico

Durata dei sintomi (settimane) :

Diarrea si no numero di scariche/die:Sangue nelle feci si noFebbre si no

Patologie extraintestinali:

Altro:

Eventuale terapia praticata:

Dati di laboratorioVES e/o proteine della fase acuta Coprocultura si no agente infettivo isolato:Esame parassitologico si no agente infettivo isolato:**Endoscopia**Pancolonscopia Rettosigmoidoscopia Colonscopia parziale estesa sino aVisualizzazione ileo terminale si noMalattia continua Malattia segmentaria

Tratti interessati:

Interessamento ileale si noInteressamento rettale si noMalattia diverticolare si noAfte Ulcere Stenosi Pseudopolipi Fistole **Radiologia**Disponibile si no Interessamento ileale si no

Reperto:

Diagnosi od orientamento diagnostico del gastroenterologo:.....
.....

**PROPOSTA DI SCHEDA PER LA DESCRIZIONE DELLE LESIONI
MACROSCOPICHE NELLE IB D**

N. istologico:

Segmenti asportati:

.....

.....

Lunghezza cm (su tessuto fissato):

1) Distribuzione

malattia continua	<input type="checkbox"/>	malattia segmentaria	<input type="checkbox"/>
interessamento totale del colon	<input type="checkbox"/>	interessamento parziale del colon	<input type="checkbox"/>
interessamento ileale	<input type="radio"/> si	<input type="radio"/> no	
interessamento rettale	<input type="radio"/> si	<input type="radio"/> no	

2) Lesioni mucose

ulcere lineari	<input type="checkbox"/>	sede
ulcere a stampo	<input type="checkbox"/>	sede
ulcere serpiginose	<input type="checkbox"/>	sede
acciottolato	<input type="checkbox"/>	sede
pseudopolipi	<input type="checkbox"/>	sede

3) Lesioni parietali

perdita haustra	<input type="checkbox"/>	sede
aumento spessore	<input type="checkbox"/>	sede
stenosi	<input type="checkbox"/>	sede
aderenze	<input type="checkbox"/>	sede
fistole	<input type="checkbox"/>	sede