



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E CELIACHIA

**DOTT. RENATA AURICCHIO
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA
UNIVERSITA' FEDERICO II NAPOLI**

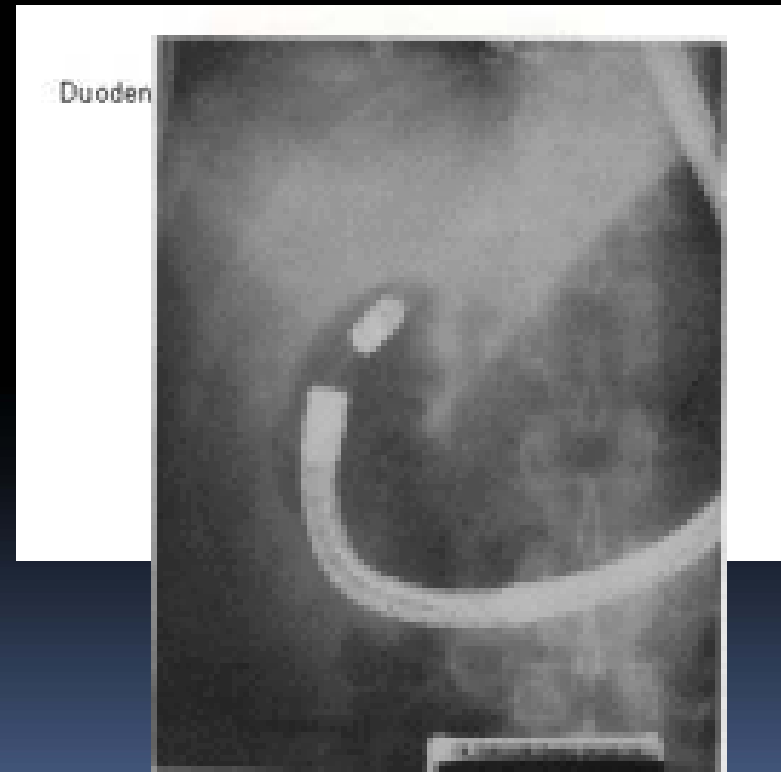
AGADIR, 18-25 LUGLIO 2008

Biopsia digiunale

EGDS



Capsula di Crosby



3. Biopsia intestinale

Mucosa intestinale normale

- Villi: aspetto digitiforme con rapporto tra l'altezza dei villi e quella delle cripte 3:1 o più
- Enterociti: altezza normale 29-34 micron
- Infiltrato linfocitario intraepiteliale: 25 linfociti ogni 100 cellule epiteliali
- Cripte ghiandolari: ruolo delle cripte è essenzialmente la funzione rigenerativa con presenza di mitosi; in genere il range di normalità è di una mitosi per cripta.
- Lamina propria: normalmente si osservano plasmacellule, eosinofili, istiociti, mast cells, linfociti; i neutrofili sono generalmente assenti

Villanacci V, 2004



Presupposti per una corretta valutazione istologica

- Orientamento frammento
- Numero dei prelievi bioptici (si consigliano almeno 4 prelievi)
- Colorazione ematossilina-eosina



Come praticare la biopsia?

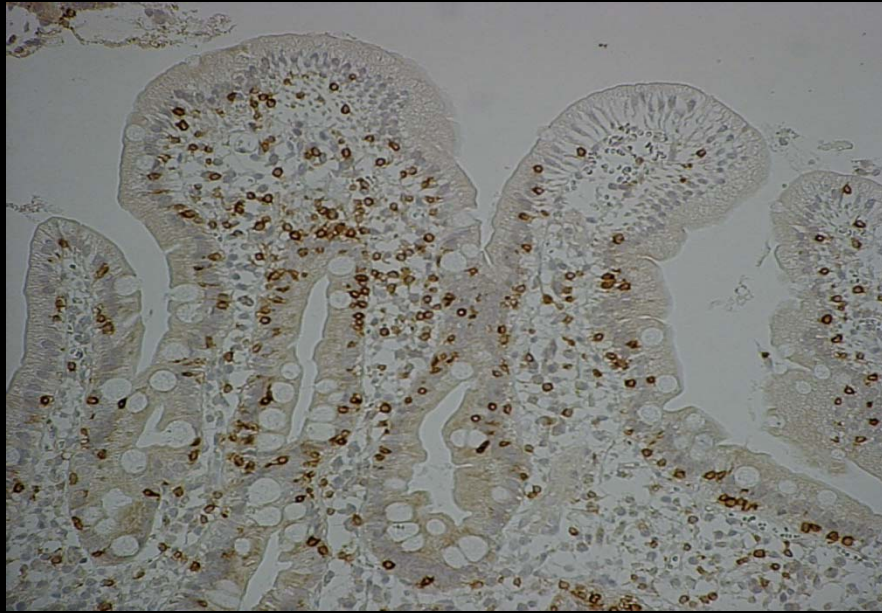


- ❖ **bambini < 7 aa** ⇒ EGDS e biopsie digiunali multiple
- ❖ **bambini > 7 aa** ⇒ preferibilmente Capsula di Crosby

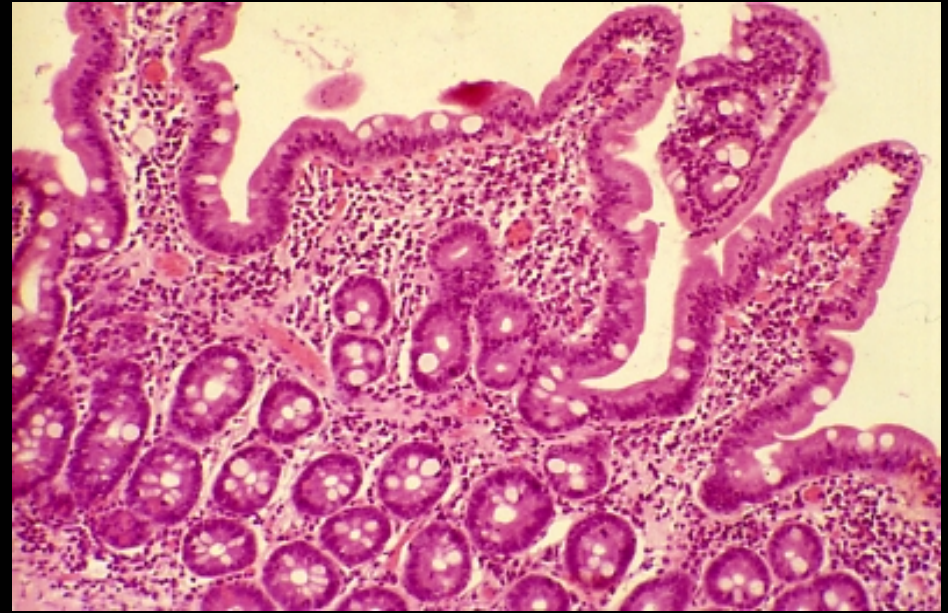
Gradi di alterazioni della mucosa duodenale secondo Marsh

0	Normale
1	Lesione infiltrativa
2	Iperplasia delle cripte
3a	Atrofia parziale dei villi
3b	Atrofia subtotale dei villi
3c	Atrofia totale

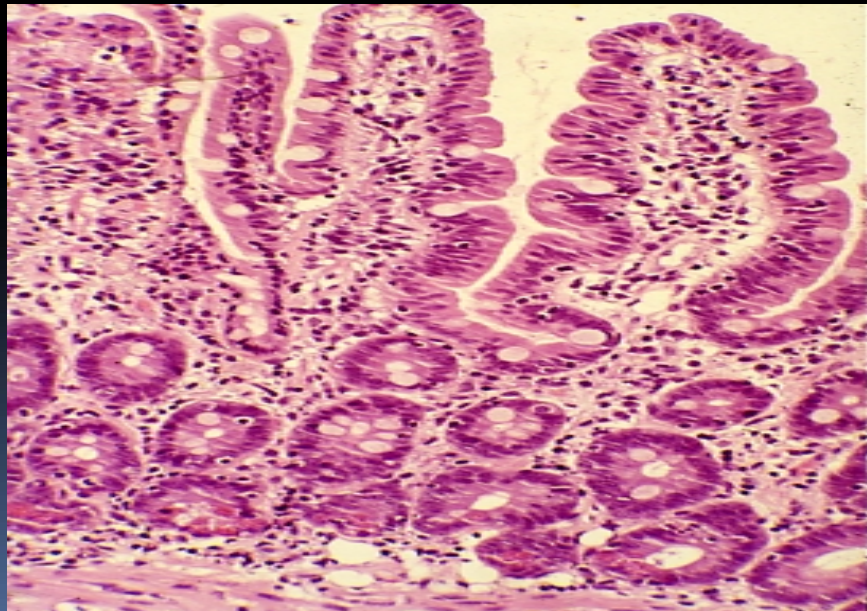
Diversi gradi di lesione istologica di celiachia



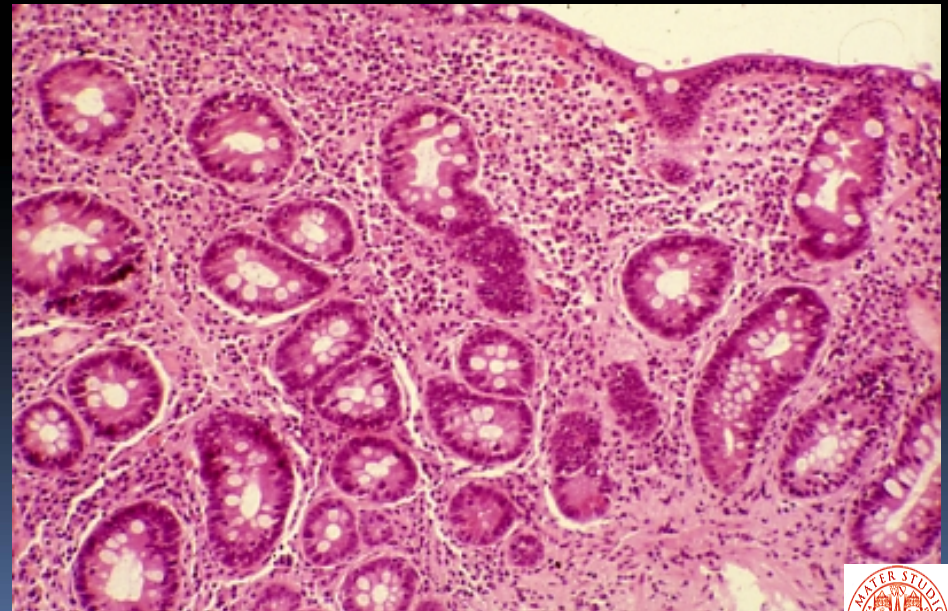
Tipo 1 (aumento IEL)



Tipo 3a



Tipo 3b



Tipo 3c

Altre cause di atrofia dei villi

Table 1. Causes of Villous Atrophy Other Than Celiac Disease.

Giardiasis
Collagenous sprue
Common-variable immunodeficiency
Autoimmune enteropathy
Radiation enteritis
Whipple's disease
Tuberculosis
Tropical sprue
Eosinophilic gastroenteritis
Human immunodeficiency virus enteropathy
Intestinal lymphoma
Zollinger–Ellison syndrome
Crohn's disease
Intolerance of foods other than gluten (e.g., milk, soy, chicken, tuna)

Celiachia latente e potenziale

Problemi con:

Diagnosi:

- Markers istologici che possono aiutare in casi dubbi con architettura normale (immunoistochimica)
- Autoanticorpi associati alla celiachia (titolo, depositi a livello intestinale)

Trattamento:

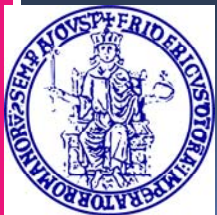
- Qual è la storia naturale di questi casi?
- E' necessaria la dieta senza glutine in assenza di sintomi?

Celiachia latente

Pazienti con atrofia della mucosa e completa guarigione istologica a GFD, e che dopo aver liberalizzato la dieta continuano a presentare una biopsia digiunale normale.

Spesso sono pz. diagnosticati in età pediatrica, che rimangono a dieta contenente glutine dopo un challenge, perché non compaiono sintomi o segni istologici di ricaduta.

Poco chiara la storia naturale e i rischi connessi al regime dietetico contenente glutine.



Celiachia potenziale

- Enteropatia minore (Marsh 0, 1) a dieta con glutine
- Positività anticorpi per MC
- HLA DQ2 e/o DQ8 positivo

- Silente o sintomatica
- Prevalenza sconosciuta, soprattutto nei "gruppi a rischio".
- Terapia: GFD nei pz. sintomatici, nessun accordo nei casi silenti.



Analisi immunoistochimica della mucosa intestinale: quando si fa?

Ruolo importante nei casi di enteropatia minore

Quadro istologico dubbio (Grado 1 e 2) insieme alla sierologia, alla tipizzazione HLA ed eventualmente un trial dietetico con dieta senza glutine



Analisi immunohistochimica della mucosa intestinale

elementi diagnostici utili:

- ❖ ↑ densita' di linfociti intraepiteliali con recettore cellulare tipo $\gamma\delta$ (specificità ~ 90%)
- ❖ Presenza di markers di attivazione delle cellule T (CD25)
- ❖ ↑ espressione di molecole di adesione (ICAM1) nella lamina propria e di molecole HLA-DR sull' epitelio delle cripte



Aumento isolato dei linfociti intrapeiteliali non è specifico della MC

- Circa il 10% dei casi di celiachia all'esordio possono presentare un incremento del IEL

(Kakar et al, Am J GE 2003)

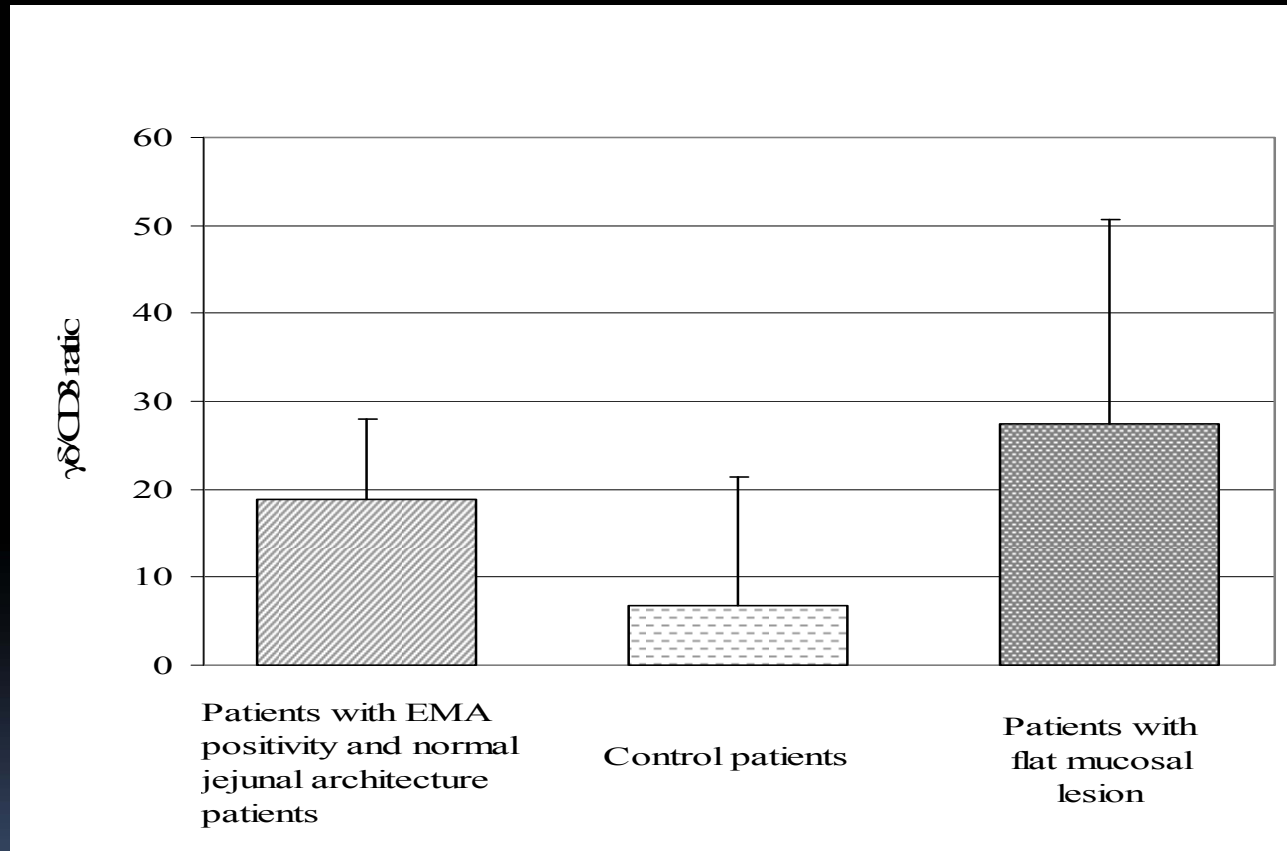
- Un incremento proporzionale dei $\gamma\delta$ aumenta la probabilità di MC

(Jarvinen et al, Am J GE 2003)

- L'incremento dei linfociti all'apice del villo sembra essere un carattere distintivo tra celiachia e lesioni non specifiche

(Jarvinen et al, Scand J GE 2004)

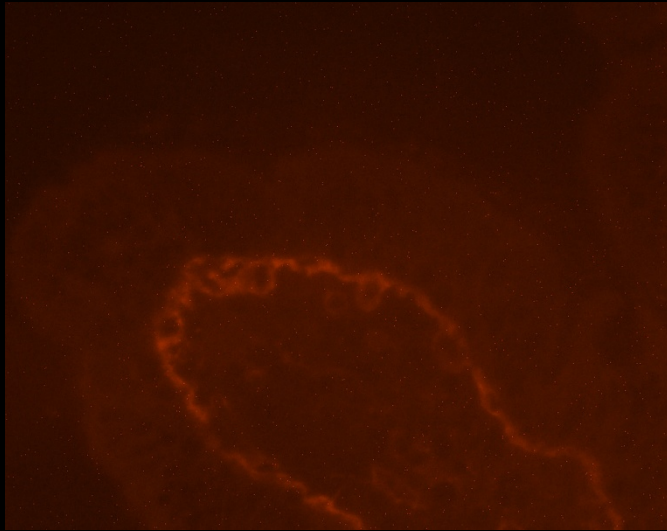
Rapporto $\gamma\delta$ /CD3 in pazienti EMA + e mucosa con architettura normale



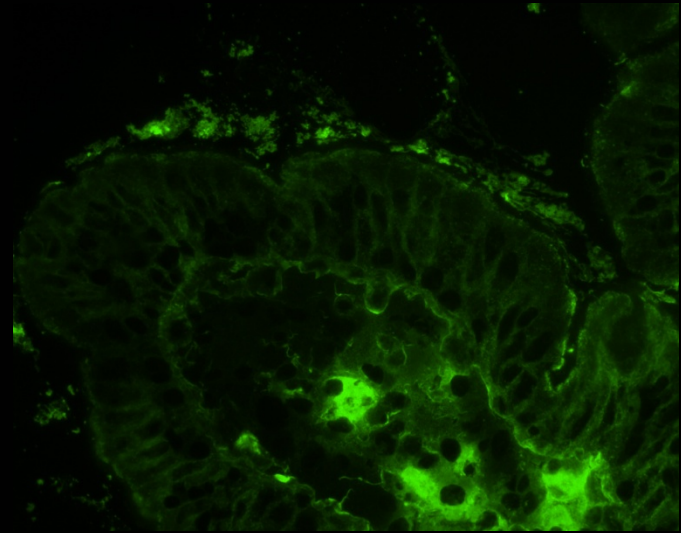
RUOLO DELL' ICC NELLA DIAGNOSI DI CELIACHIA IN BIOPSIE NON ATROFICHE

	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>Predictive positive value</i>	<i>Predictive negative value</i>
CD3+IEL >32/mm	36.4%	77.3%	28.5%	82.9%
$\gamma\delta+$ IEL >3.4/mm	63.6%	87.9%	56.7%	90.6%
$\gamma\delta+$ /CD3+>13	66.7%	79.5%	44.9%	90.5%

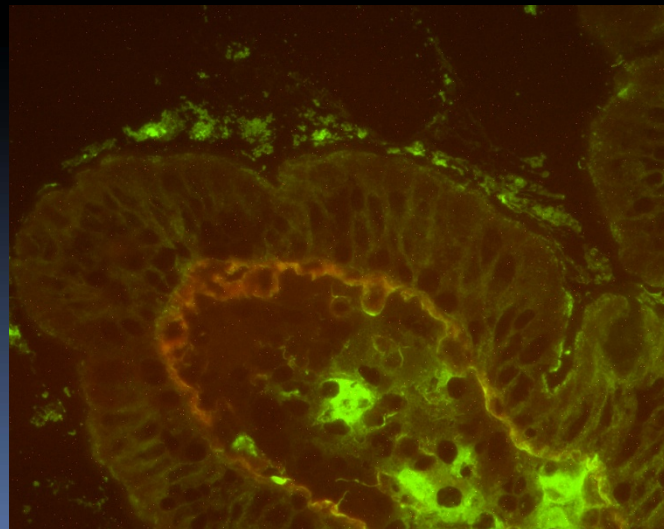
Depositi intestinali di anticorpi IgA anti-TG2



TG 2



IgA



TG2 + IgA

Depositi intestinali di anticorpi IgA anti-TG2

Autoanticorpi anti-TG2 si depositano nell'intestino prima di comparire in circolo
Marzari R. *J Immunol* 2001

Pazienti con CD presentano depositi anti-TG2 al di sotto della membrana basale lungo il villo e le cripte e intorno ai vasi della mucosa.

Korponay-Szabò *IR Gut* 2004

In assenza di atrofia dei villi, i depositi mucosali anti-TG2 hanno un alto valore predittivo di evoluzione verso la celiachia.

Salmi TT *Alimen Pharmacol Ther* 2006

Bambini con anti-TG2 negativi nel siero e senza atrofia mostrano depositi mucosali di questi anticorpi.

Tosco A *JPGN* 2008

Conclusioni

- ✓ Istologia sta assumendo un ruolo sempre più discusso nella diagnostica della celiachia: Nei casi con franca positività anticorpale e sintomatologia clinica suggestiva (genetica compatibile?)
- ✓ Ruolo sempre più rilevante nei casi dubbi (celiachia potenziale)