

La diagnosi di celiachia

# Linee guida nella valutazione morfologica

a cura di  
Dr Vincenzo Villanacci

in collaborazione con



Associazione Italiana Celiachia

Edizione 2008

A cura di  Associazione Italiana Celiachia - Genova - tel. 010.2510016 fax 010.2721615

Progetto Grafico & Impaginazione: Nova Era - Conegliano Tv

Stampa: Grafiche Scarpis - San Vendemiano Tv

*Vietata la riproduzione, anche parziale con qualsiasi mezzo, se non espressamente autorizzata dall'AIC*

# Linee guida nella valutazione morfologica



Dr Vincenzo Villanacci  
2° Servizio di Anatomia e Istologia Patologica  
Sezione di Diagnostica Gastroenterologica  
Spedali Civili Brescia

in collaborazione con



Associazione Italiana Celiachia

**L**a biopsia intestinale è a tutt'oggi giustamente considerata il “gold standard” per la diagnosi di celiachia. Peraltro, chi si occupa di malattia celiaca sa quanto sia critica la fase di messa a punto dei preparati istologici con il giusto orientamento della biopsia e soprattutto quanto sia importante una corretta ed attenta valutazione morfologica che tenga conto non solo del livello di atrofia dei villi, ma anche dell'entità dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale e della presenza di iperplasia delle cripte ghiandolari.

La valutazione del patologo rimane l'elemento di primaria importanza che poi consentirà al clinico, unitamente alla sierologia, di formulare una diagnosi corretta.

Nella pratica quotidiana degli ambulatori per la malattia celiaca è sempre più frequente imbattersi in pazienti con diagnosi sbagliate o tutt'altro che certe di celiachia proprio a causa di errori nell'interpretazione della biopsia intestinale.

Il Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC) ha chiesto, al Comitato Scientifico Nazionale di AIC, d'incaricare un esperto, di provvedere alla stesura di linee guida per la valutazione morfologica della biopsia intestinale.

La scelta dell'esperto è caduta sul dr. Vincenzo Villanacci, indicato all'unanimità anche dal CSN come patologo di riferimento, data la Sua indiscussa esperienza e competenza in questo campo.

Le linee guida, messe a punto dal dr. Villanacci, rappresentano un documento di grande importanza, all'interno del quale è possibile trovare la risposta a tanti dubbi ed incertezze che certe volte fanno sì che il referto del patologo non sia chiaro ed in linea con quelli che sono i requisiti fondamentali per una diagnosi corretta di celiachia.

Siamo certi che l'applicazione di queste linee-guida sulla valutazione della biopsia intestinale, così come l'applicazione dei protocolli diagnostici e di follow-up (in via di approvazione a livello Ministeriale) renderanno più attendibile e sicura la diagnosi di malattia celiaca.

Un ringraziamento particolare al dr. Villanacci per aver collaborato con AIC alla stesura di questo documento di grande contenuto scientifico.

Umberto Volta  
Presidente CSN-AIC

Adriano Pucci  
Presidente nazionale AIC

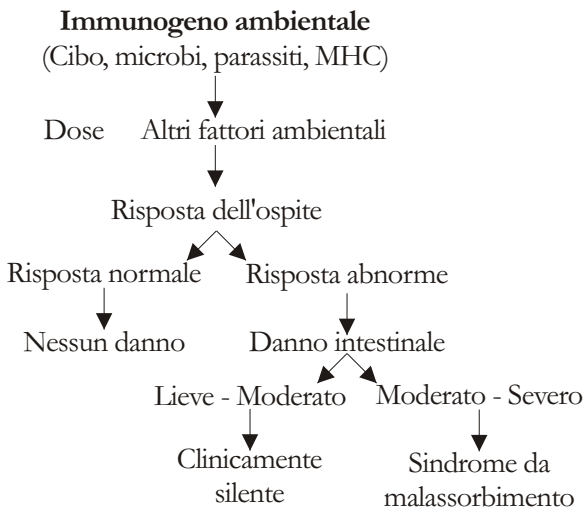
**P**rinzipale e insostituibile presidio diagnostico per la malattia celiaca (MC) è la valutazione morfologica della biopsia digiunale che ancora oggi, nonostante tutti i tentativi di ridurne il ruolo e l'efficacia, ne rappresenta il “gold standard”<sup>4 7 8 9 10 11 12 13 14 18 19 22</sup>.

Il patologo viene pertanto ad assumere una funzione rilevante per confermare o meno il sospetto clinico e laboratoristico di MC.

La diagnosi istopatologica, tuttavia, è solo un momento del processo che porta alla definitiva diagnosi di MC, diagnosi che deve comunque essere posta in modo definitivo solo dal gastroenterologo pediatra o dell'adulto, il solo che conosce il paziente stabilisce gli esami da effettuare e ne riceve i risultati.

In questi ultimi anni si è fatta strada la certezza che la lesione intestinale indotta dal glutine non è solo quella da tempo conosciuta caratterizzata dalla totale scomparsa dei villi intestinali ma si riconosce oggi, oltre ad una variabilità dell'espressione clinica della malattia, anche una variabilità nell'espressione del danno intestinale e di conseguenza del danno valutabile morfologicamente. Esiste infatti uno spettro di lesioni dipendenti dal glutine che va dal semplice aumento dei linfociti in una mucosa per il resto normale (celiachia latente-potenziabile) fino al danno più severo descritto come atrofia totale della mucosa.

Esplicativo a questo riguardo è lo schema elaborato da Marsh<sup>1</sup>, che qui riportiamo:



# Premesse metodologiche

**P**er il patologo, nell'ambito di un lavoro di equipe a stretto contatto con altri specialisti quali il Gastroenterologo (pediatra o dell'adulto) Endoscopista e Laboratorista è indispensabile conoscere sempre le seguenti notizie cliniche:

- Motivo della biopsia: familiarità, storia di pregressa diagnosi di celiachia, sintomi (questi particolarmente importanti);
- Sospetto clinico: elevato, moderato o basso in base ai sintomi
- Eventuale dieta del paziente: libera da glutine, con glutine, durata della dieta.

## Test di laboratorio

- Anticorpi anti-endomisio (EmA), Antitransglutaminasi (anti-tTG) ed Antigliadina (AGA).
- Sierologia con predittività quasi **assoluta** (EmA), **elevata** (anti-tTG) o **bassa** (AGA).  
Specificare sempre la classe anticorpale, la presenza di deficit di IgA ed, ove disponibile, il titolo anticorpale.
- Genetica (ove effettuata ed indicata): specificare il pattern HLA eterodimero per celiachia

Di seguito riportiamo il modello di una scheda con le relative notizie e dati di laboratorio da fornire al patologo proposta dal Prof. Volta e perfettamente rispondente a quanto sopra premesso.

Nome \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_

## Dieta

libera  aglutinata

## Sospetto Clinico

elevato  moderato  basso

**Specificare i sintomi o le patologie associate che hanno motivato l'esecuzione dell'esame**

---

---

## Sierologia:

Ema IgA \_\_\_\_\_

Anti-tTG IgA \_\_\_\_\_

AGA IgA anti-tTG IgG \_\_\_\_\_

(riportare i titoli anticorpali ed i valori di normalità)

Specificare se vi è deficit selettivo di IgA

## Genetica (se disponibile):

DQA1\* 05 pres.  ass.

DQB1\* 02 pres.  ass.

DQB1\*0302 pres.  ass.

# Biopsia

## Tecnica della biopsia

Nei bambini al di sotto dei due anni la biopsia veniva eseguita mediante l'impiego della capsula di Crosby-Watson per via perorale. Oggi, tuttavia, ci si indirizza verso l'esame endoscopico a qualsiasi età, esame che permette di poter esplorare anche ulteriori distretti anatomici dell'apparato gastroenterico

## Sede della biopsia

La biopsia va sempre eseguita nella prima e seconda porzione duodenale; si consigliano almeno 4 biopsie, 2 per ognuno dei settori sopra citati.

## Orientamento dei prelievi

### **È fondamentale per una corretta valutazione istologica.**

Sarebbe consigliabile attraverso una stretta collaborazione con gli endoscopisti il posizionamento delle biopsie su filtri di acetato di cellulosa con ovvi vantaggi (Fig 1 A-B)

**A)** per il personale tecnico dei servizi di anatomia patologica in quanto con una semplice rotazione di 90° è possibile includere l'insieme filtri biopsia (Fig1 - C)

**B)** per la valutazione istologica successiva da parte del patologo. (Fig 1 - D Biopsia non orientata Ematossilina-Eosina x 20 - E Biopsia orientata Ematossilina-Eosina x 10)

Riteniamo questo aspetto così importante per la diagnosi finale da aggiungere una nota esplicativa

Nel laboratorio della II Anatomia Patologica dell'Ospedale Civile di Brescia, viene utilizzata ormai da 16 anni, mediata dall'esperienza del St Mark's Hospital di Londra, una tecnica che permette il corretto orientamento delle biopsie del tratto gastro-enterico; ciò garantisce preparati istologici in cui sarà possibile analizzare la mucosa e la sottomucosa del tessuto prelevato, rispettando così il normale rapporto anatomico tra i diversi strati della parete.

L'orientamento delle biopsie non è più lasciato al caso come in passato, ma è reso possibile grazie alla collaborazione con l'endoscopista che colloca i prelievi biopici su porzioni di filtri che saranno stati in precedenza ritagliati in rettangoli di lunghezza variabile a seconda della necessità, quindi le biopsie vengono disposte in ogni singolo quadratino, seguendo una perfetta linea retta. Nel caso in cui vi fosse la necessità di mappare un organo (es: biopsie coliche), si ricorre ad un "escamotage" posizionando la prima biopsia in prossimità di un "becco di clarino" che per convenzione indicherà l'estremità di partenza.

L'insieme filtro-biopsia dopo la fase di fissazione, viene processato e quindi incluso. Il tecnico durante questa ultima fase ruota di 90 gradi l'insieme filtro-biopsia in modo da riportare i prelievi nella loro posizione naturale.

Dopo il taglio le biopsie vengono disposte sul vetrino e sull'etichetta, nel caso in cui vi fosse la necessità, viene indicata la posizione del "becco di clarino" evidenziando la prima biopsia.

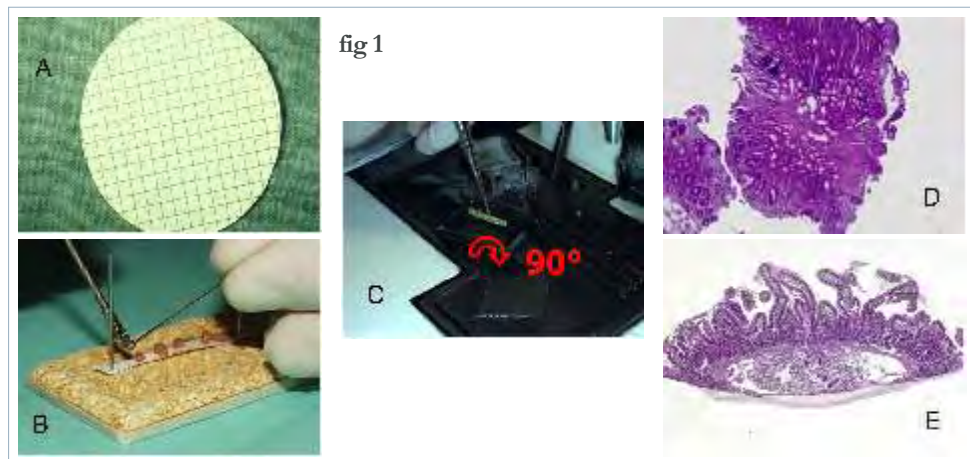
Questo metodo se correttamente applicato è di grande vantaggio per il patologo, ma anche per il



tecnico che durante la fase di inclusione non dovrà ricercare le singole biopsie, talvolta frammentate e che non hanno alcun repere per l'orientamento.

L'utilizzo dei filtri consente una perfetta aderenza delle biopsie, senza che queste vengano disperse nel mezzo di fissazione, inoltre non reagiscono chimicamente con i fissativi ed i reattivi impiegati durante la processazione del campione; durante la fase di taglio non offrono resistenza alla lama e non producono sfilacciamenti.

Questa metodica applicata su tutti i segmenti dell'apparato gastro-enterico ha prodotto notevoli benefici sia in termini diagnostici che economici riducendo il tempo, il numero di inclusioni e di conseguenza il numero di sezioni da tagliare e colorare.



Tuttavia dopo anni di applicazione del metodo pur con gli ovvi vantaggi sopra menzionati si sono rilevati alcuni problemi così riassumibili :

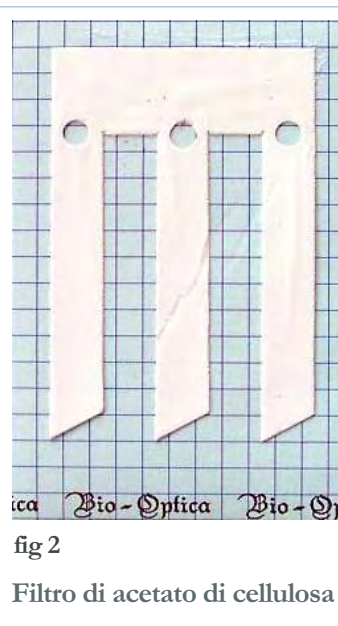
- A) Taglio dei filtri manuale
- B) Posizionamento sul supporto
- C) Impiego di uno o più infermieri per il taglio dei filtri
- D) Filtri irregolarmente tagliati
- E) Biopsie non poste in linea retta
- F) Dispendio di tempo e risorse umane

Per ovviare a questo problema si è elaborato un kit comprensivo di supporti su cui sono già fissati tre filtri tagliati con becco di clarino facilmente staccabili. (Fig. 2)

Insieme al supporto e al kit sono forniti contenitori adeguati con targhetta adesiva e contenenti formalina tamponata al 10%.

I vantaggi dell'elaborazione di questo kit già sperimentati in sala endoscopica sono evidenti in quanto si riduce il tempo e il personale dedicato al taglio dei filtri, i filtri stessi già tagliati e fissati su adeguato supporto in modo preciso prevengono il non corretto posizionamento delle biopsie.

L'impiego del kit per i suoi ovvi vantaggi è fortemente consigliato.



È sufficiente una normale Ematossilina-Eosina eventualmente un PAS per valutare tutti gli elementi morfologici necessari (una o due sezioni a parte saranno destinate alla tipizzazione immunohistochimica)

## ASPETTI MORFOLOGICI

**Microscopia ottica:** dal punto di vista della microscopia ottica considereremo prima l'aspetto della mucosa intestinale normale, poi i quadri istologici progressivi che possono obbiettarsi in corso di malattia celiaca.

## MUCOSA INTESTINALE NORMALE

**Villi:** aspetto digitiforme con rapporto tra l'altezza dei villi e quella delle cripte sempre a favore del villo (3/1 o più).

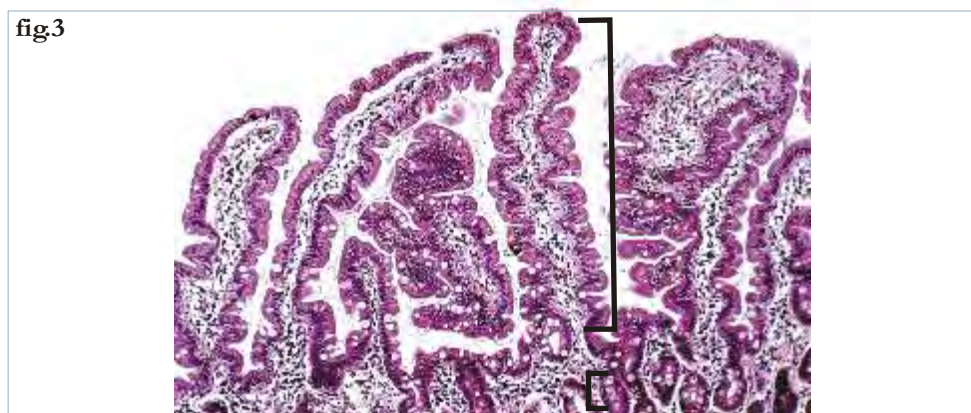
**Enterociti:** altezza normale 29-34 micron. Normale Brush-border.

**Infiltrato linfocitario intraepiteliale:** si considera normale il rapporto di **25 linfociti per 100 cellule epiteliali**<sup>6,21</sup>. È da ritenersi superato e non più valido il rapporto 40 linfociti per 100 cellule epiteliali.

**Cripte ghiandolari:** le cripte hanno fondamentalmente il compito di svolgere una funzione rigenerativa per cui è possibile riscontrarvi delle mitosi; in genere il range normale è di 1 mitosi per cripta. Accanto alle cellule epiteliali vi sono cellule endocrine, Goblet cells e cellule di Paneth, che però non hanno alcun valore per quanto attiene la diagnostica della malattia celiaca.

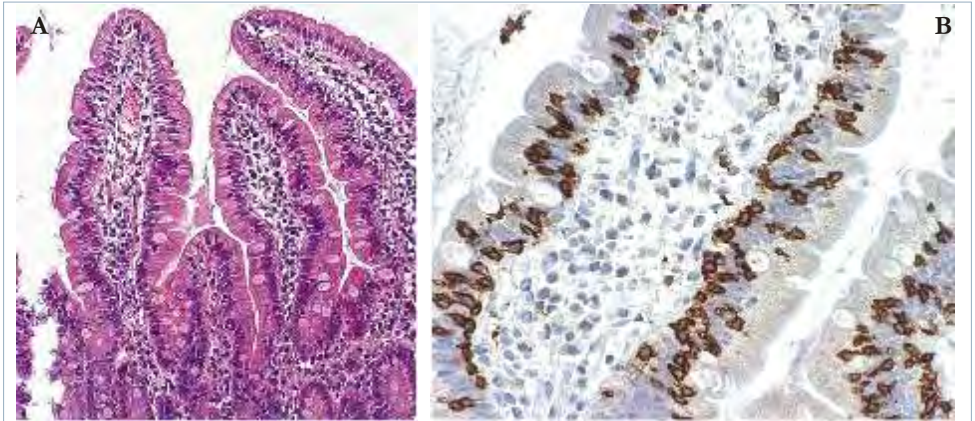
**Lamina propria:** normalmente si riscontrano plasmacellule, eosinofili, istiociti, mast cells e linfociti. I neutrofilii sono generalmente assenti, fatta eccezione per i casi di duodenite attiva con eventuale metaplasia gastrica strettamente correlata all'infezione da HP.

Le plasmacellule sono la componente cellulare più numerosa, così come i linfociti, talora presenti sotto forma di aggregati linfoidi e gli eosinofili il cui valore non deve mai essere superiore a 60 per 100 campi di visione esaminati a40 x: (Fig.3 Ematossilina-Eosina x 10).



**Lesione di tipo I o infiltrativa**

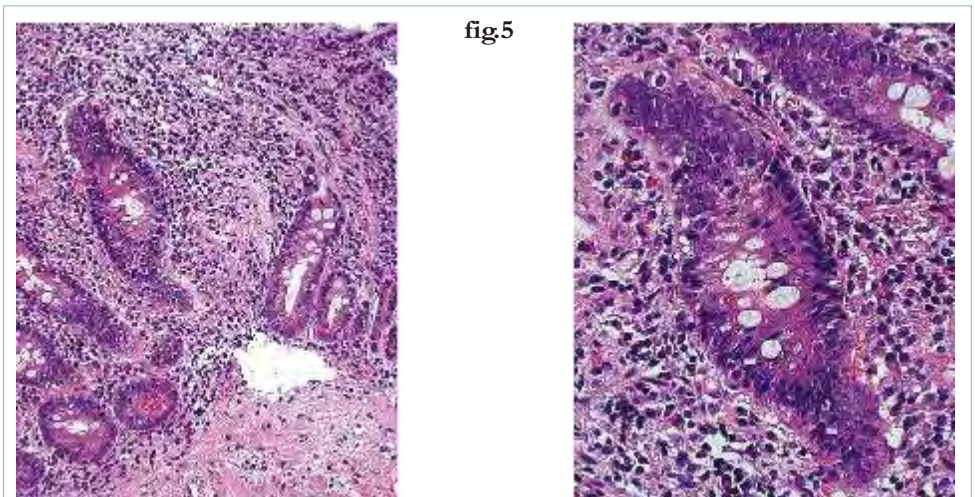
- 1) Villi architettralmente nei limiti morfologici della norma (normale rapporto villo/cripta =3/1)  
Fig.4 A Ematossilina- Eosina x20)
- 2) Incremento del numero dei linfociti intraepiteliali (superiore a 25 ogni 100 cellule epiteliali) (Fig.4 B colorazione immunohistochimica x CD3 x40)



**fig4**

**Lesione di tipo II o iperplastica**

- 1) Villi architettralmente nei limiti morfologici della norma (come tipo 1)
- 2) Incremento del numero dei linfociti intra-epiteliali (superiore a 25 ogni 100 cellule epiteliali)
- 3) Iperplasia degli elementi ghiandolari.( aspetto rigenerativo degli elementi ghiandolari evidenziata da riduzione dell'attività mucipara e da aumento del numero delle mitosi) (Fig.5 A Ematossilina-Eosina x 20 B x 40)



**fig5**

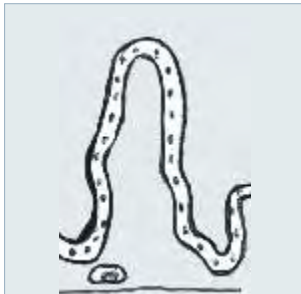
### Lesione di tipo III o distruttiva

- 1) Atrofia dei villi di grado variabile associata ad iperplasia delle cripte ghiandolari;
- 2) Enterociti di superficie di altezza ridotta, con brush-border irregolare e talora vacuoli citoplasmatici;
- 3) Incremento del numero dei linfociti intraepiteliali. (come lesione tipo I e II).

L'insieme dei tre fattori sopra descritti è coerente con celiachia o enteropatia glutine sensibile in senso stretto o attiva.

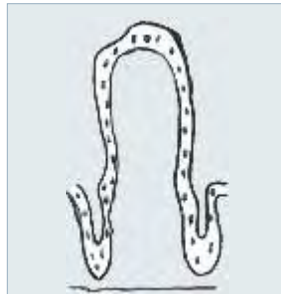
Questi 3 quadri per quanto schematici rappresentano le lesioni istologiche visibili in corso di celiachia ed è importante considerarli dinamici, progressivi tra loro in un senso o nell'altro e non statici in quanto funzione dell'esposizione quantitativa e temporale al glutine.

Riassumiamo quanto esposto nello schema seguente. (da Marsh GUT 1990)<sup>1</sup>



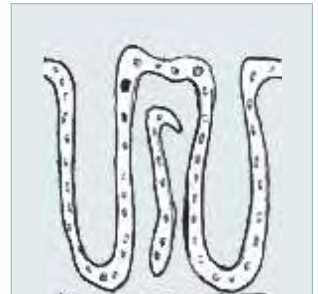
#### Infiltrativo (Tipo 1)

Parenti prossimi di celiaci
Pazienti celiaci trattati esposti a minime dosi di glutine
Dermatite erpetiforme senza enteropatia clinica
Enteropatia tropicale
Giardiasi



#### Iperplastico (Tipo 2)

Celiaci esposti a moderate dosi di glutine
Dermatite erpetiforme senza enteropatia clinica



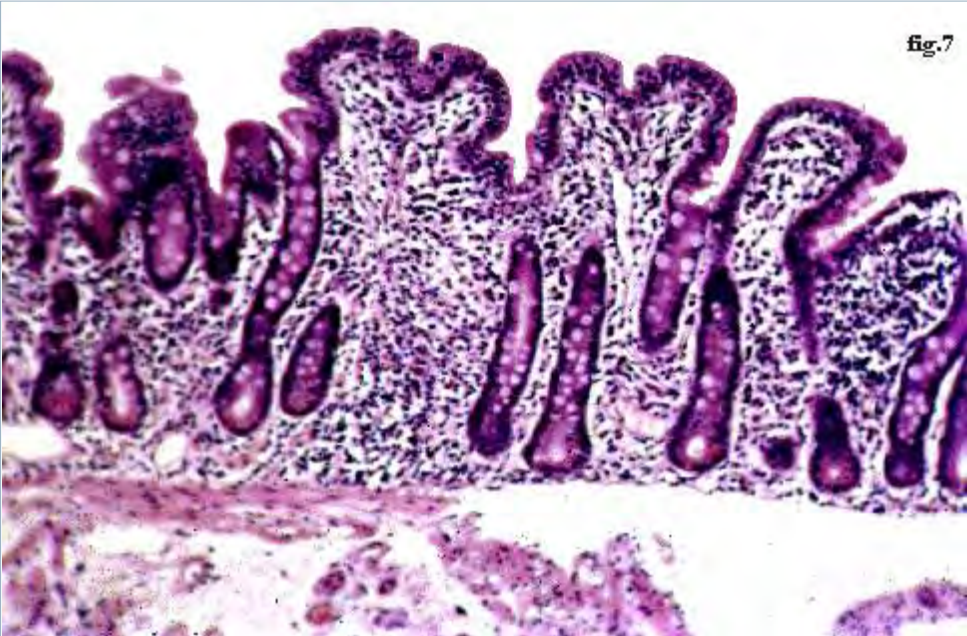
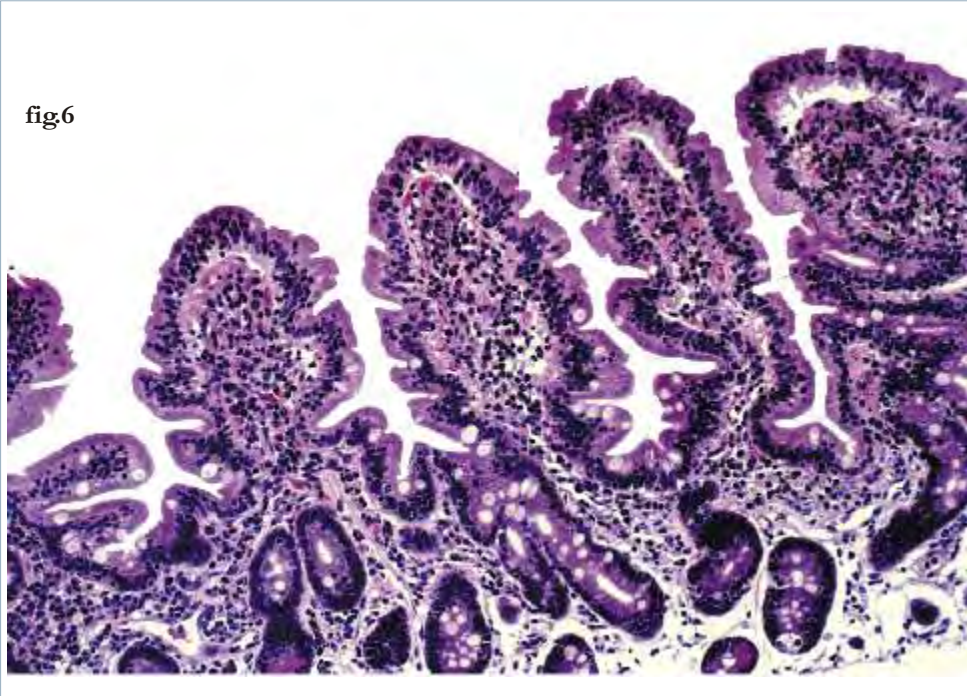
#### Distruttivo (Tipo 3)

Malattia celiaca non trattata
Celiaci trattati esposti ad elevate dosi di glutine
Dermatite erpetiforme con enteropatia clinica
Sprue tropicale
Giardiasi

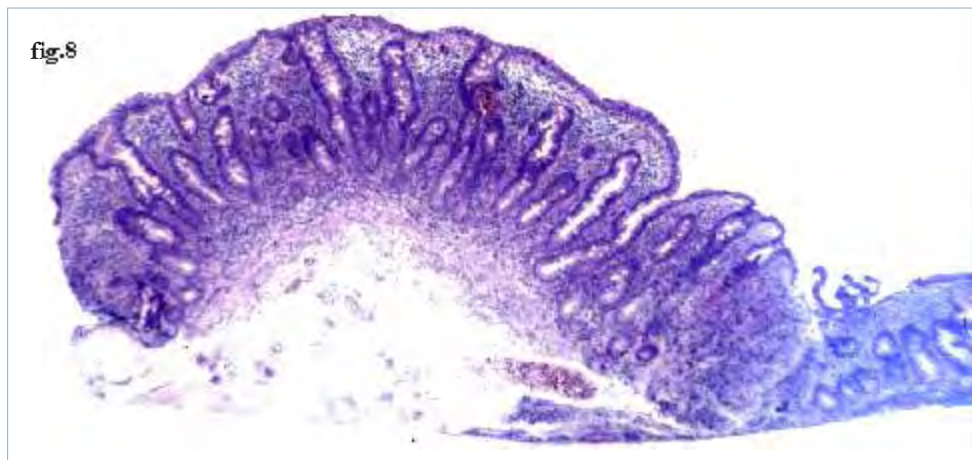
Questa esposta è la classificazione universalmente riconosciuta per la diagnosi di celiachia, ampiamente valida, l'unico punto debole, se così vogliamo dire, è rappresentato dal fatto che i casi con atrofia lieve, moderata o severa o totale che dir si voglia, vengono raggruppati tutti in una unica categoria ossia la lesione di tipo 3.

È stata proposta una modifica a tale schema da parte di Oberhuber e coll.<sup>3</sup> che hanno suddiviso la lesione tipo 3 di Marsh in tre sottogruppi.

- 3a)** Villi con lieve atrofia ed incremento patologico dei linfociti intraepiteliali. (Fig.6 Ematossilina – Eosina x 20)
- 3b)** Atrofia dei villi di grado moderato ed incremento patologico dei linfociti intraepiteliali. (Fig 7 Ematossilina - Eosina x 20)



3c) Atrofia totale dei villi ed incremento patologico dei linfociti intraepiteliali (Fig.8 Ematossilina - Eosina x 20)



Quest'ultima classificazione, fermo restando tutti gli altri criteri morfologici descritti, permette di poter meglio descrivere lo spettro di lesioni con cui può manifestarsi la celiachia sia nei pazienti a dieta libera che nei pazienti a dieta priva di glutine.

Sempre su questa linea e nel tentativo di semplificare e di uniformare il lavoro degli anatomo-patologi e facilitare il rapporto tra patologi e clinici è stata proposta recentemente una nuova versione della classificazione istologica da parte del prof. Corazza e del dott. Villanacci<sup>15, 23</sup>; in particolare le lesioni che caratterizzano la malattia celiaca sono state divise in due categorie

**Non-atrofica (grado A) e Atrofica (grado B)**

e quest'ultima è stata ulteriormente suddivisa in

**Grado B1**

in cui il rapporto villo/crypta è meno di 3/1, con villi ancora individuabili, e

**Grado B2**

in cui i villi non sono più individuabili.

La lesione Grado A è caratterizzata dall'incremento patologico del numero dei linfociti intraepiteliali meglio riconosciuto dall'impiego di tecniche immunoistochimiche.

La tabella 1 mostra I due sistemi classificativi comparati

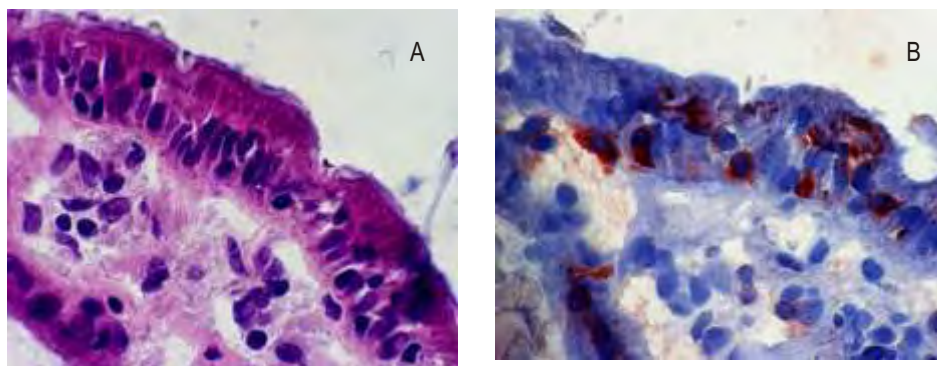
Classificazione di Marsh-Oberhuber		Classificazione di Corazza-Villanacci
Tipo 1	→	Grado A
Tipo 2	→	Grado B1
Tipo 3a	→	Grado B1
Tipo 3b	→	Grado B1
Tipo 3c	→	Grado B2

## TIPIZZAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA

Uno dei punti fondamentali nella diagnosi di celiachia, da quanto sopra esposto, risulta essere la conta dei linfociti intraepiteliali che ricordiamo sono linfociti T e il loro numero deve essere, in condizioni patologiche, superiore a 25 linfociti per 100 cellule epiteliali.

Il dato è particolarmente importante soprattutto oggi in cui si assiste ad un continuo aumento diagnostico delle forme iniziali, lesioni Tipo 1 e 2 secondo Marsh o grado A secondo la classificazione di Corazza-Villanacci per intenderci.

La conta può essere effettuata ragionevolmente anche sulla normale e insostituibile Ematossilina – Eosina ma consigliamo, soprattutto nelle forme iniziali, di associare sempre una tipizzazione immunostochimica con il CD3 monoclonale che consente spesso di avere una più precisa visualizzazione dei linfociti. Un ulteriore elemento potrebbe essere la valutazione con il CD8 particolarmente utile nei casi di soggetti anziani in cui è possibile riscontrare delle forme refrattarie, non responder alla dieta da molti considerati forme pre-linfomatose e in cui l'espressione del CD8 può essere negativa rispetto alla "norma". Avendo a disposizione materiale congelato può essere effettuata una tipizzazione immunostochimica per il recettore Gamma-Delta dei linfociti T che in condizioni normali non viene espresso da più del 2 - 3% dei linfociti T mentre in corso di celiachia può raggiungere il 20 - 30% dato particolarmente utile soprattutto nelle lesioni iniziali. (Fig.9)



**Fig. 9** Incremento dei linfociti T gamma delta positivi nell'epitelio di rivestimento superficiale dei villi.

A Ematossilina-Eosina x 40

B Colorazione immunostochimica per recettori  $\gamma$  -  $\delta$  (x 100)

# Consigli pratici

A breve corollario di quanto esposto proponiamo di non usare più nella terminologia descrittiva il termine di sub-atrofia di per sé poco chiaro e fuorviante ma di specificare se il villo è normale o atrofico e in quest'ultimo caso il grado di atrofia da lieve a moderato a severo; nell'eventualità di una atrofia severa è possibile usare il termine atrofia totale. Non usare score sui singoli elementi morfologici di per sé troppo soggettivi e inutili per la diagnosi finale.

Di seguito riportiamo una proposta di schema descrittivo tenendo presente che è possibile fare anche una semplice descrizione del quadro morfologico in cui tuttavia siano riportati in sequenza gli stessi elementi morfologici riportati nello schema e concludendo con una compatibilità o meno con il quadro di una celiachia a fronte di dati clinici e di laboratorio completi.

È importante che nella diagnosi finale non venga riportato il termine di celiachia ma solo le alterazioni istologiche riscontrate; il patologo ha il compito di fornire l'immagine di un momento nel divenire di una malattia la cui diagnosi finale spetta unicamente al clinico-gastroenterologo, pediatra o dell'adulto, pertanto consigliamo:

- o la compilazione di uno schema sul modello di quello che viene proposto
- o una descrizione precisa con eventuale indirizzo diagnostico e una diagnosi basata solo sulle alterazioni istologiche riscontrate.



# Schema di Valutazione Anatomo-Patologica

Nome \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_

Sesso M\_\_\_ F\_\_\_

Data di Nascita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

I° Biopsia \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_ Controllo \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

N° Biopsie \_\_\_\_\_ Orientamento corretto \_\_\_\_\_ non corretto \_\_\_\_\_

Villi : normali \_\_\_\_\_ Atrofia \_\_\_\_\_ lieve \_\_\_\_\_ moderata \_\_\_\_\_ severa \_\_\_\_\_

Rapporto villo/cripta Normale [ 3/1 ] \_\_\_\_\_ Alterato \_\_\_\_\_

Linfociti intraepiteliali: normali \_\_\_\_\_ aumentati \_\_\_\_\_

(meno di 25 linfociti/100 epiteli) (più di 25 linfociti/100 epiteli)

Valutazione con CD3 \_\_\_\_\_

Ghiandole: normali \_\_\_\_\_ iperplastiche \_\_\_\_\_

Lamina propria \_\_\_\_\_

Ghiandole: normali \_\_\_\_\_ iperplastiche \_\_\_\_\_

Lamina propria \_\_\_\_\_

Diagnosi: (sec. Marsh Oberhuber)

(Nuova classificazione proposta)

Tipo 0 \_\_\_\_\_

Tipo 1 \_\_\_\_\_

Tipo 2 \_\_\_\_\_

Tipo 3a \_\_\_\_\_

Tipo 3b \_\_\_\_\_

Tipo 3c \_\_\_\_\_

Grade A \_\_\_\_\_

Grade B1 \_\_\_\_\_

Grade B2 \_\_\_\_\_

# Complicanze obiettivabili istologicamente

**E** sistono numerose evidenze che la malattia celiaca dell'adulto, a differenza di quanto avviene nel bambino, soprattutto se diagnosticata tardi e ancora di più se non trattata da una tempestiva e rigorosa dieta aglutinata, è gravata da una mortalità superiore a quella della popolazione generale.

L'allontanamento del glutine dalla dieta quindi determina non solo un miglioramento del quadro biptico e clinico, ma previene anche quelle complicanze che devono essere sempre sospettate se il paziente adulto continua a stare male nonostante la dieta:

## **Sprue Collagenosica**

il paziente non risponde più alla dieta e istologicamente si osserva tessuto fibroso nel contesto della parete intestinale a livello dello strato sottoepiteliale superficiale; evenienza molto rara personalmente mai riscontrata ma descritta in letteratura.

## **Digiunoileite Ulcerativa**

presenza di estese ulcerazioni della mucosa intestinale;

## **Linfoma**

è la complicanza più grave e istologicamente va sempre sospettata di fronte ad una prevalenza di elementi linfocitari monomorfi atipici. In questi casi è utile la tipizzazione immunofenotipica della popolazione linfoide che è quasi sempre di tipo T<sup>5</sup>.

## **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

---

Quanto esposto rappresenta in sintesi l'insieme delle lesioni morfologiche con cui può manifestarsi la celiachia e in cui chiaramente il patologo ha un ruolo determinante, non fosse altro per escludere la possibilità di un malassorbimento sospettato clinicamente e magari determinato da altre possibili cause quali ad esempio:

- parassitarie (Giardia Lamblia, Criptosporidium, Microsporidium)
- infettive (Malattia di Whipple)
- virali (Citomegalovirus, Herpes virus)
- idiopatiche (Morbo di Crohn)
- neoplastiche.

Tre condizioni, tuttavia, meritano particolare menzione:

- Forme di così detta "enterite autoimmune" possibile in bambini con deficit immunologici (Immunodeficienza Comune Variabile, Agammaglobulinemia X correlata) in cui la biopsia intestinale può es-

sere totalmente sovrapponibile al quadro della celiachia (Washington K.<sup>2</sup>, Daniels J.A.<sup>25</sup>).

- Danno da farmaci, esistono sempre più numerose evidenze in letteratura che l'impiego soprattutto di farmaci antiinfiammatori non-steroidici (NSAID) sia in grado di provocare alterazioni morfologiche in tutto e per tutto sovrapponibili a quelle della celiachia; tenere presente questa possibilità quando si osservano casi di soggetti anziani, soprattutto, con completa negatività dei markers sierologici.

- La possibilità che la concomitante infezione da *Helicobacter pylori* nello stomaco possa determinare un quadro morfologico sovrapponibile a quello delle lesioni iniziali della malattia celiaca come recentemente riportato da Memeo L. et al<sup>16</sup> e confermato da Villanacci et al<sup>17</sup>.

Al termine di questa carrellata sugli aspetti anatomo patologici della malattia celiaca, prendendo a prestito la definizione che Arthur Hailey dà del patologo nel suo romanzo "L'ultima diagnosi" del 1959 si può affermare che il patologo è

**“ il medico che il paziente non vede mai, ma che spesso ha il compito di dettare l'ultima diagnosi capace di salvare una vita “**

in questo caso è un anello importante della catena diagnostica per permettere al gastroenterologo, al pediatra e al medico di base una diagnosi il più corretta possibile.

# Gli aspetti anatomopatologici

## Quali sono i punti “certi” nella diagnosi di Malattia Celiaca

Ovvia premessa alla diagnosi di certezza nella malattia celiaca (MC) dal punto di vista anatomopatologico è l'osservazione ed il rispetto di una serie di punti fermi:

1. Stretta collaborazione con clinico-endoscopista-laboratorista
2. Adeguato numero di biopsie (almeno 4; 2 nel duodeno distale e 2 nel prossimale)
3. Corretto orientamento delle biopsie (impiego di filtri pre tagliati di acetato di cellulosa)
4. Sufficienti notizie cliniche.
5. Ottima qualità dei preparati

- Fatte queste precisazioni è chiaro che la “certezza” nella diagnosi di MC si ha soltanto nella condizione di **atrofia** dei villi unitamente ad un incremento patologico del numero dei linfociti intraepiteliali (**valore superiore a 25/100 cellule epiteliali**). In questa situazione applicando le tre classificazioni oggi conosciute e validate (Marsh, Marsh-Oberhuber e Corazza –Villanacci) non vi è alcun problema nella diagnosi e nel confronto con i dati clinici e di laboratorio.<sup>4,5</sup>

- L'atrofia deve essere certa e non una pseudo-atrofia da incorretto orientamento e taglio dei villi, consiglio utile in questi casi è sempre la valutazione del numero dei linfociti intraepiteliali che “deve” essere sempre patologico (>25/100 cellule epiteliali) sia valutato in H&E che con la colorazione immunostochimica per CD3 sempre consigliabile.

- Attenzione alle biopsie compiute nel bulbo duodenale ove la presenza di ghiandole di Brunner può portare a false diagnosi di atrofia; confrontare sempre le biopsie del bulbo con quelle delle porzioni distali soprattutto nelle fasi iniziali di malattia in cui si ha una progressione del processo patologico in senso cranio-caudale.

- Descrivere sempre, se ci sono, gradi variabili di atrofia e non limitarsi al grado di maggiore severità inoltre esprimere un giudizio di compatibilità solo nella descrizione del caso, è assolutamente da evitare nella diagnosi finale il termine di malattia celiaca; nella diagnosi limitarsi alla sola descrizione ossia dare al clinico una precisa “fotografia” della situazione della mucosa duodenale; ricordare che la diagnosi finale di MC va fatta solo ed unicamente dal clinico gastroenterologo pediatra o dell'adulto.

## Quali sono i punti “dubbi” nella diagnosi di Malattia Celiaca

---

I punti di “dubbio” e di estrema cautela per l'anatomo patologo nella diagnosi di MC sono chiaramente rappresentati dai casi in cui si riscontrano lesioni iniziali

(Marsh 1-2 e Grado A secondo la nuova classificazione proposta) in questi casi:

1. Valutare attentamente l'orientamento delle biopsie
2. Considerare se viene rispettato il rapporto villo/crypta di almeno 3/1
3. Contare attentamente il numero dei linfociti nell'epitelio di rivestimento superficiale
4. Associare “sempre” la valutazione immunoistochimica con CD3
5. Confronto con i dati clinici e di laboratorio.

• I **due** elementi fondamentali da valutare sono sempre **l'assenza di atrofia e l'incremento del numero dei linfociti intra-epiteliali** per questo associare “sempre” la valutazione immunoistochimica con il CD3; la presenza o meno di iperplasia degli elementi ghiandolari ai fini pratici e terapeutici è totalmente ininfluente.

• Non dimenticare che il “**vetrino**” rimane a testimonianza della valutazione effettuata dal patologo e come tale suscettibile di confronto e di rivalutazione da parte di altri colleghi e specialisti; è altresì da sottolineare e sostenere con forza che la valutazione istologica deve essere effettuata solo ed unicamente dal patologo e non da altri “specialisti”.

• Come per i casi “**certi**” a maggior ragione nei casi “**dubbi**” esprimere solo un giudizio di possibile compatibilità nella descrizione con MC, limitarsi alla formulazione del quadro istologico nella diagnosi finale.

• Escludere, se possibile, una concomitante infezione da Helicobacter Pylori (in questo senso sarebbe auspicabile che biopsie gastriche venissero sempre effettuate), immunodeficit, infezioni parassitarie, allergie ad altri fattori alimentari, impiego di farmaci.

• Utile in queste situazioni è tenere presente l'ottima review di Brown e coll.<sup>20</sup> in cui lo schema finale riassuntivo è dirimente e utile in tutte le situazioni dubbie nel senso che il patologo deve essere sicuro di trovarsi di fronte ad una condizione patologica dimostrata inequivocabilmente dall'incremento del numero dei linfociti T intraepiteliali confermata dalla valutazione con CD3. La diagnosi finale scaturirà dal confronto clinico e laboratoristico.

• Nei pazienti pediatrici nel primo anno di vita non dimenticare la possibilità di intolleranza alle proteine del latte vaccino, utile può essere la conta degli eosinofili (valore patologico superiore a 60 per 10 campi di visione a 40x)

- 1) Marsh MN. *Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. Gut.* 1990 Jan;31(1):111-4. *Review.*
- 2) Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. *Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1240-52.
- 3) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct;11(10):1185-94. *Review.*
- 4) Mahadeva S, Wyatt JJ, Howdle PD. *Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant? J Clin Pathol.* 2002 Jun;55(6):424-8.
- 5) Du MQ, Isaacson PG. *First steps in unraveling the genotype of enteropathy-type T-cell lymphoma. Am J Pathol.* 2002 Nov;161(5):1527-9.
- 6) Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. *Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):393-4.
- 7) Green PH, Jabri B. *Celiac disease. Lancet.* 2003 Aug 2;362(9381):383-91. *Review.*
- 8) Rostami K. *From microenteropathy to villous atrophy: what is treatable? Dig Liver Dis.* 2003 Nov;35(11):758-9.
- 9) Antonioli DA. *Celiac disease: a progress report. Mod Pathol.* 2003 Apr;16(4):342-6. *Review.*
- 10) Kakar S, Nehra V, Murray JA, Daybarsb GA, Burgart LJ. *Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. Am J Gastroenterol.* 2003 Sep;98(9):2027-33.
- 11) Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Maki M, Korhonen H, Reumala T, Collin P. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1332-7.
- 12) Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Fern M, Nenna R, Tiberti C, Mora B, Mazzilli MC, Magliocca FM. *Patchy Duodenal Atrophy or Proximal Duodenal Involvement by Celiac Disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39(2):217-218.
- 13) Veress B, Franzen L, Bodin L, Borch K. *Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Count Revisited Scand J Gastroenterol* 2004 Feb;39(2):138-44.
- 14) Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. *Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):177-85.
- 15) Corazza GR, Villanacci V. *Celiac Disease. Some considerations on the histological classification. Journal of Clinical Pathol.* 2005; 58, 573-574
- 16) Memeo L, Jhang J, Hibsboosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. *Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in H. pylori gastritis. Mod Pathol* 2005 Aug; 18 (8):1134-44
- 17) Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Lanzini A, Lanzarotto F, Genta RM. *Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease Am J Gastroenterol* 2006 101(8):1880-5.
- 18) Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. *Celiac disease: an update for pathologists J Clin Pathol* 2006 (10): 1008-16
- 19) Serra S, Jani PA. *An approach to duodenal biopsies J Clin Pathol* 2006 (59): 1133-1150
- 20) Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. *Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med* 2006 (130): 1020-5.
- 21) Bardella MT, velio p, Cesana Bm, trampolini L, Casella G, Di Bella C, Lanzini A, Gambarotti M, Bassotti G, Villanacci V. *Celiac Disease: a histological follow-up study. Histopathology* 2007 Mar, 50(49):465-71
- 22) Corazza Gr, Villanacci V, Zambelli C, Milone M, Luinetti O, Vindigni C, Chioda C, Albarello L, Bartolini D, Donato F. *Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Jul;5(7):838-43.
- 23) Volta U, Villanacci V., Rodella R., Manenti S., Tavani E., Fiorini E., Parisi C., *La Diagnosi di Malattia Celiaca. Patologica* 2007; Vol. 99 n. 5: 412-414
- 24) Daniels A J, Lederman M H, Maitra A, Montgomery E A. *Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID). A clinicopathologic study and review. Am J. Surg. Pathol.* 2007 Vol 31 (12): 1800 - 1812.

Ritengo mio preciso dovere ringraziare quanti hanno permesso la stesura di queste linee guida e in particolare:

Il prof. Umberto Volta Presidente del Comitato Scientifico AIC primo promotore ed ispiratore.

Adriano Pucci presidente nazionale AIC e Caterina Pilo per l'entusiastico e fattivo apporto

Giusy Cappellotto autrice della stupenda veste grafica

Anna Rovetta dell'AIC Lombardia Brescia e R. Valmarana dell'AIC Lombardia regionale

Tutto il personale tecnico della 2° Anatomia Patologica degli Spedali Civili di Brescia:

A. Alberti, M. Bondi, L. Bonometti, L. Breda, L. Fontana, A. Galletti, G. Guarneri, T. Gulotta, F. Haxhiraj, D. Napoletano, L. Orlandi, K. Pagnoni, C. Piovani, C. Re, M. Rinaldi, I. Scarabelli, C. Solfrini, S. Sosta per l'incessante e continuo apporto

La dott.ssa S. Manenti, R. Rodella, C. Zambelli, S. Fisogni, B. Liserre e il dott. M. Gambarotti e il dr. M. Milione che mi hanno seguito e aiutato nel lavoro in questi anni

La prof.ssa M.T. Bardella, il prof. G. Bassotti, il prof. A- Calabrò, il dr F. Lanzarotto, il prof. A. Lanzini, il prof. P. Lionetti, il dr S. Martelossi, il prof. T. Not, il dott. A. Ravelli, il dott. E. Tavani, il prof. A. Ventura per il continuo e costante rapporto scientifico e diagnostico

Il prof. G. R. Corazza per l'insostituibile apporto scientifico e culturale

La ditta Bio Ottica di Milano per il supporto tecnico nella realizzazione dei nuovi filtri di acetato di cellulosa

Tutti i colleghi patologi cui queste linee guida sono destinate con l'augurio di permettere diagnosi sempre più precise nell'interesse ultimo dei pazienti













Associazione Italiana Celiachia

Genova - Via Caffaro 68 A rosso  
Tel 010.2510016 Fax 010.2721615  
segreteria@celiachia.it

[www.celiachia.it](http://www.celiachia.it)