



L'ISTOLOGIA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

UN EXCURSUS PRATICO PER IL PAZIENTE



AUTORI

Anna Bozzola	Anatomia Patologica ASST Spedali Civili - Brescia
Mattia Bugatti	Anatomia Patologica ASST Spedali Civili - Brescia
Moris Cadei	Anatomia Patologica ASST Spedali Civili - Brescia.
Rachele Del Sordo	Anatomia Patologica - Perugia
Caterina Fattorini	Anatomia Patologica - Livorno
Giulia Galli	Anatomia Patologica Ospedale Maggiore - Bologna
Giuseppe Leoncini	Anatomia Patologica Istituto Nazionale Tumori - Milano
Vincenzo Villanacci	Anatomia Patologica ASST Spedali Civili - Brescia

Gli autori ringraziano con estrema riconoscenza l'Associazione nazionale AMICI Italia per la possibilità offerta al settore Anatomia Patologica di poter descrivere il lavoro del patologo e le caratteristiche principali dallo stesso punto di vista delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Ci auguriamo che questo scritto nella sua semplicità possa essere di aiuto ai pazienti per poter meglio comprendere un punto importante dell'iter diagnostico della propria malattia.

La Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa sono Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI o IBD, Inflammatory Bowel Disease) la cui causa è tuttora sconosciuta. Sono malattie croniche ricorrenti, ovvero caratterizzate sintomi in prevalenza, ma non esclusivamente, “intestinali” di durata e severità variabile che si alternano periodi di remissione. Si ritiene che globalmente interessino oltre 200 mila persone e che la loro incidenza sia in crescita. Possono manifestarsi a qualunque età, con picchi di insorgenza nei giovani e negli adulti al di sotto dei 60 anni. Entrambe le patologie interessano con maggiore frequenza persone i cui parenti ne sono affetti; nella loro genesi si ipotizza il ruolo di una disgregazione della risposta immunitaria su base genetica che si associa ad una condizione di infiammazione persistente; tale condizione espone all’insorgenza di complicanze oltre che ad un rischio aumentato di sviluppo di neoplasia del colon-retto.

La diagnosi di MICI richiede una collaborazione ottimale tra i professionisti dell’equipe che ha in cura il paziente. È infatti il risultato della combinazione di valutazione clinica, dati di laboratorio e risultato degli esami endoscopici e strumentali e dell’esame istologico. Tali elementi sono essenziali sia per la diagnosi differenziale tra Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa, possibile nella maggioranza dei casi, sia per distinguerle da altre condizioni (coliti non IBD) che riconoscono diverse cause e meccanismi di danno intestinale. L’integrazione degli stessi elementi concorrerà alla scelta delle opzioni terapeutiche e alla gestione dell’evoluzione della patologia. Infatti, pur condividendo alcuni aspetti Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa si differenziano tra loro principalmente in termini di sede e tipologia delle lesioni che le caratterizzano e del decorso clinico della malattia.

Contrariamente a molte coliti non IBD, le MICI sono condizioni attualmente non guaribili ma per le quali sono disponibili trattamenti che possono consentire il controllo prolungato dei sintomi e la gestione delle complicanze. La scelta e l’efficacia di tali trattamenti dipendono largamente da un corretto inquadramento diagnostico della malattia, nel quale ha un ruolo fondamentale l’esame istologico. Ogni persona affetta da una MICI nel corso del suo percorso diagnostico o di eventuali accertamenti successivi, si troverà infatti a sottoporsi ad un esame endoscopico; oltre a consentire di visualizzare la parete interna del colon o dello stomaco per identificare lesioni caratteristiche, questo esame consente di ottenere dei campioni di tessuto (biopsie) allo scopo di valutarne l’aspetto microscopico. Questa valutazione viene svolta dai professionisti della Anatomia patologica e, unitamente ai risultati degli accertamenti clinici ed endoscopici, fornisce elementi imprescindibili sia in fase diagnostica sia in fase di valutazione della condizione di attività o remissione della malattia in seguito a terapie.



LA BIOPSIA

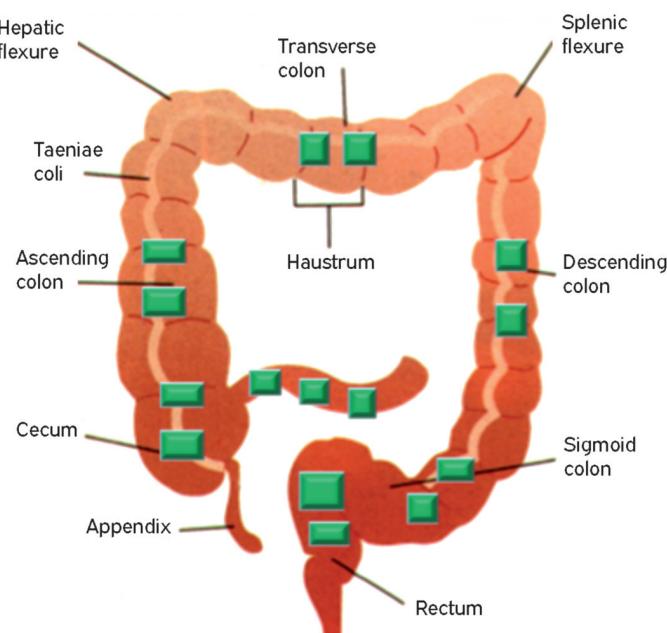
La biopsia rappresenta l'elemento fondamentale su cui si basa il lavoro del patologo nella diagnostica delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (M.I.C.I.), siano esse Colite Ulcerosa (CU) o malattia di Crohn (CD).

Arrivare alla visione della biopsia richiede un approccio metodologico preciso, che presuppone collaborazione tra **Endoscopista, Infermiere di sala endoscopica, Tecnico di Laboratorio di anatomia patologica e Patologo.**

Nell'arrivare alla diagnosi è opportuno distinguere 2 fasi: **endoscopica e patologica.**

A Fase endoscopica

Il "primum movens" parte dal lavoro **dell'endoscopista e dell'infermiere di sala endoscopica** che, nell'esecuzione della colonoscopia, hanno il compito di prelevare un adeguato numero di biopsie sulla base delle indicazioni delle linee guida internazionali (ECCO – ESGE): queste linee guida prevedono l'esecuzione di almeno 2 biopsie per i 6 segmenti colici (cieco-ascendente-trasverso-descendente-sigma-retto), oltre a biopsie nell'ultima ansa intestinale, come da schema seguente:



Un elemento importante, che rappresenterà il cardine per arrivare ad una corretta diagnosi di MICI, è l'orientamento delle biopsie che, in buona parte, non viene mai compiuto collocando le biopsie all'interno di contenitori separati di formalina. La metodica corretta consiste nel porre le biopsie su appositi filtri di acetato di cellulosa (Fig. 1) che consentiranno nelle fasi successive, una migliore valutazione morfologica del tessuto e un risparmio di lavoro in termini quantitativi e qualitativi con ovvia ricaduta di risparmio economico.

Le biopsie dovranno essere poste sui filtri in una precisa linea retta e non in modo irregolare o a distanza tra loro, in modo da consentirne un taglio omogeneo (Fig. 2-3)

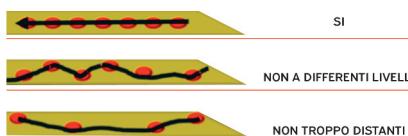


Fig. 2

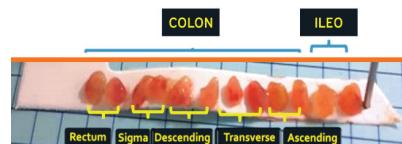


Fig. 3

Successivamente al corretto posizionamento, le biopsie saranno inserite in appositi contenitori contenenti formalina ed inviate al laboratorio di anatomia patologica, dove avverranno i passaggi successivi.

B Fase patologica

Nel laboratorio, il materiale istologico, correddato da adeguate notizie cliniche (cosa che spesso non avviene), viene accettato dal personale Tecnico, che assegna ad ogni caso un numero istologico progressivo che lo identificherà durante tutte le fasi di lavorazione. Nella successiva fase di processazione, il materiale viene descritto per aspetto e numero di biopsie e trasferito in bio-cassette di plastica; l'impiego dei filtri di acetato di cellulosa ha il vantaggio di evitare che le biopsie vengano ulteriormente manipolate, eliminando inutili traumatismi e/o fenomeni artefattuali (Fig.4).



Fig. 1



Fig. 4

Nel successivo passaggio, il complesso filtro-biopsie viene incluso in paraffina, per arrivare alla formazione del blocchetto dal quale verranno ottenute le sezioni da porre sui vetrini. Il passaggio imprescindibile, per un corretto orientamento, è la rotazione di 90 gradi dell'insieme filtro-biopsie (Fig.5-6-7).



Fig. 5

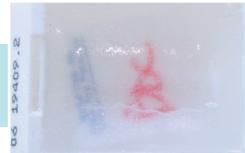


Fig. 6

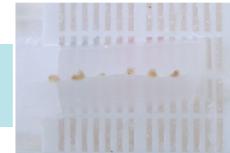


Fig. 7

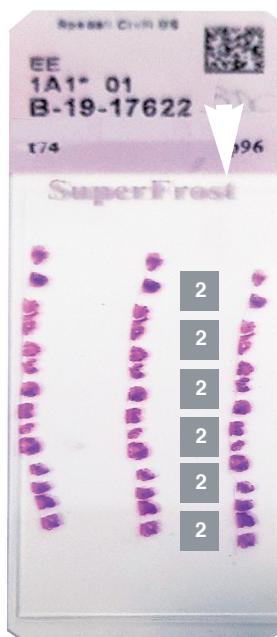
Con il taglio dei blocchetti, attraverso l'ausilio di microtomi, le sezioni vengono poste sui vetrini e colorate con ematossilina-eosina, consentendo di esaminare l'aspetto microscopico del tessuto.

Dall'immagine seguente si evince come tutte le biopsie siano condensate in un unico vetrino con una precisa localizzazione topografica delle stesse biopsie oltre all'orientamento, visibile solo al microscopio (Fig.8).

Il vetrino così colorato verrà infatti esaminato attraverso l'utilizzo di un microscopio ottico che renderà visibile al patologo l'aspetto microscopico del tessuto prelevato con la biopsia, permettendone la valutazione in termini di morfologia e di presenza e caratteristiche dell'inflammazione (Fig.9).

Essendo la mucosa del colon, dal punto di vista microscopico, uguale in tutti i segmenti che lo compongono, la localizzazione topografica è garantita dalla freccia posta sull'etichetta del vetrino dal personale tecnico, che serve ad indicare la sede anatomica delle biopsie.

Il metodo sopra esposto ha indubbi vantaggi, ma presuppone uno stretto



ILEUM
ASCENDING
TRANSVERSE
DESCENDING
SIGMA
RECTUM

Fig. 8

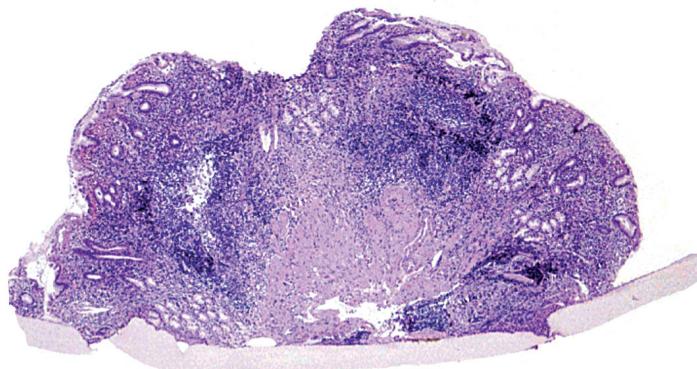


Fig. 9

rapporto di collaborazione tra gli “attori” sopra citati e, nel nostro caso, vuole solo rendere chiaro al lettore il lavoro che sta alla base dell’allestimento dei vetrini istologici a fini diagnostici; **teniamo anche a precisare che i vetrini e i blocchetti sopra menzionati secondo la legge italiana sono di proprietà del paziente; l’istituto di anatomia patologica ha solo il dovere dell’archiviazione ma non può trattenere o rifiutare al paziente su richiesta tale materiale.**

LA COLITE ULCEROSA

La Colite Ulcerosa (CU) è un disordine gastrointestinale cronico che fa parte, insieme alla malattia di Crohn, delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

La CU ha un’ezziopatogenesi multifattoriale e ancora non del tutto chiarita. Secondo gli studi più recenti fattori genetici predisponenti agiscono insieme a disregolazioni del sistema immunitario e della flora intestinale e a fattori ambientali quali il fumo, l’assunzione di farmaci e la dieta.

Negli ultimi anni l’incidenza della CU è in continua crescita e attualmente in Europa varia da 1 a 25 casi per 100000 abitanti. Un aumento costante del numero di casi di CU è stato registrato soprattutto nei paesi in corso di industrializzazione a causa della continua urbanizzazione, esposizione ad inquinanti atmosferici e occidentalizzazione dello stile di vita. Sebbene possa colpire individui di qualsiasi età, anche in età pediatrica, il picco di maggior incidenza si trova tra la 2° e la 4° decade di vita, con un altro picco minore dopo i 60 anni, colpendo in egual misura uomini e donne.

Clinicamente la malattia si manifesta nella maggior parte dei casi con diarrea muco-ematica che si protrae per almeno quattro settimane, aumento del numero di evacuazioni giornaliere, dolori addominali e tenesmo.

Diagnosi

La diagnosi della CU necessita di un inquadramento clinico gastroenterologico, endoscopico e anatomo-patologico.

Il paziente viene visitato inizialmente da un medico gastroenterologo, che valuta la presenza dei sintomi sopra descritti escludendo altre possibili cause quali coliti di natura infettiva o effetti collaterali di farmaci. A questo fine il medico ha la possibilità di richiedere alcuni test sierologici mirati: emocromo con formula, calprotectina fecale, antigeni virali, autoanticorpi e anticorpi diretti contro microrganismi.

Successivamente il paziente esegue una colonoscopia, esame endoscopico che permette al medico di visualizzare la parete interna del colon e la presenza delle lesioni caratteristiche della Colite Ulcerosa: un'infiammazione cronica e diffusa coinvolgente in primis la mucosa del retto e poi il resto del colon con decrescente gravità verso le parti più prossimali, risparmiando solitamente il piccolo intestino. Il danno della parete rettale e colica coinvolge solo gli strati più superficiali dell'organo, risparmiando le tonache più profonde. La mucosa colica si presenta edematosa ed eritematoso all'esordio, friabile, erosa e francamente sanguinante nella malattia conclamata.

L'endoscopia permette non solo di visualizzare la localizzazione delle lesioni e valutarne l'entità, ma anche di procedere con il prelievo di piccoli frammenti della parete intestinale che saranno successivamente sottoposti ad esame microscopico per confermare infine la diagnosi. Dal punto di vista istologico, la malattia si manifesta con un'alterazione dell'architettura e della distribuzione delle ghiandole che fanno parte dello strato superficiale della parete intestinale: se normalmente le ghiandole hanno distribuzione e forma regolari, nella malattia esse sono distorte, di dimensioni ridotte, a volte dilatate e irregolarmente distribuite. Inoltre lo spazio presente tra le ghiandole, occupato normalmente da poche cellule infiammatorie, quali linfociti, plasmacellule e rari eosinofili, risulta completamente riempito da questo infiltrato infiammatorio a cui si aggiungono i neutrofili, responsabili dell'infiammazione acuta e aggressiva verso le ghiandole che possono venire completamente distrutte (Fig.10-11). Questo attacco da parte delle cellule infiammatorie provoca inoltre un'alterazione della funzionalità

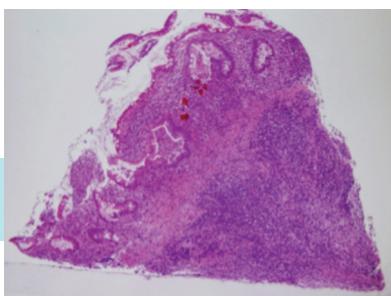


Fig.10: Colite Ulcerosa in fase attiva

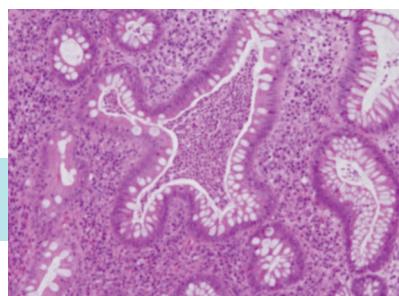


Fig.11: Ascesso criptico

delle ghiandole che producono meno muco. Anche l'epitelio di rivestimento superficiale del colon-retto viene danneggiato; esso si trova a essere appiattito e parzialmente perso, portando alla formazione di erosioni e ulcere.

Complicanze

Una delle complicanze della CU è il cosiddetto "megacolon tossico", definito come la dilatazione massiva, segmentale o totale, del colon e causata da una colite acuta molto grave. L'infiammazione del colon porta infatti in casi estremi al danneggiamento delle fibre nervose che permeano la muscolatura del colon e che ne regolano i movimenti. Questo danno provoca un'immobilità delle pareti che porta alla progressiva dilatazione del colon e quindi a un rischio aumentato di perforazione e successiva infezione.

Fra le complicanze a lungo termine, si ha un aumentato rischio di sviluppare lesioni neoplastiche e preneoplastiche nel colon. La continua infiammazione infatti, causa un ciclo continuo di distruzione e rigenerazione della parete di rivestimento che favorisce l'accumulo di mutazioni genetiche e infine lo sviluppo delle lesioni prima displastiche e poi francamente neoplastiche, ovvero il carcinoma del colon-retto (CRC). L'incidenza cumulativa di CRC è dell'1% dopo 1 anno di malattia e arriva al 7% dopo 30 anni dalla diagnosi e aumenta all'aumentare della durata, dell'estensione e dell'attività della CU. È per questo fondamentale il follow-up clinico-endoscopico che permette di individuare e trattare precocemente queste lesioni.

Mucosal healing

La storia naturale della malattia si divide tra fasi di remissione (o remissione) e recrudescenza. La fase di inattività della malattia è testimoniata dall'assenza di sintomi e segni endoscopici. Tuttavia, alla scomparsa macroscopica delle lesioni può non corrispondere un'assenza di malattia a livello microscopico. I pazienti che raggiungono una guarigione istologica (la cosiddetta mucosal histological healing), oltre che endoscopica e sintomatica, hanno meno probabilità di sviluppare complicanze a lungo termine. Per questo è importante valutare l'attività di malattia con le biopsie anche nei

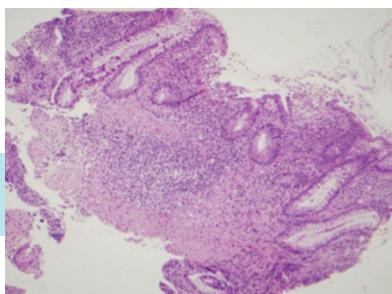


Fig. 12: Colite ulcerosa attiva con area di erosione



Fig. 13: Colite Ulcerosa in remissione

periodi di remissione. La CU viene considerata in fase attiva dal punto di vista istologico se sono presenti i granulociti neutrofili all'interno del tessuto intestinale (Fig.12-13). Sono allo studio nuovi marcatori che possano essere utilizzati per identificare la malattia in fase attiva. Fra questi, un marcitore promettente è la Claudina-2, valutabile su biopsia, che marca positivamente le ghiandole intestinali in caso di malattia in fase attiva, completamente negativo invece nelle fasi di quiescenza. Essa permetterebbe quindi di personalizzare la terapia e il follow-up dei pazienti.

Terapie target e nuove molecole

I pazienti con effetti collaterali importanti o che non rispondono ai corticosteroidi possono avvalersi dei farmaci immunosoppressori e dei farmaci biologici di nuova generazione. Questi ultimi, fra i quali infliximab, vedolizumab e ustekinumab per citarne alcuni, sono anticorpi monoclonali diretti contro specifiche molecole coinvolte nella risposta infiammatoria implicata nella patogenesi della CU, rispettivamente il TNF-alfa, l'integrina alfa4beta7 e le interleuchine 12 e 23. Bisogna tener presente però che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo alle diverse terapie target. Sono all'attivo diversi studi scientifici che si occupano di sviluppare nuovi marcatori predittivi di terapia: al fine di individuare quale sia il farmaco più adatto al singolo paziente, vengono effettuate indagini immunoistochimiche e molecolari tramite tecniche di ibridazione in situ con sonde a RNA capaci di individuare la presenza di alcune molecole target nel tessuto intestinale.

LA POUCHITE

È questo un argomento particolarmente scottante e per molti versi ancora di difficile comprensione ma che in sintesi è lo sviluppo di infiammazione nel "reservoir" che è stato confezionato nell'ambito di un intervento teoricamente risolutivo per i pazienti portatori di Colite Ulcerosa; qui il patologo oltre che escludere una diagnosi di Crohn attraverso la presenza di granulomi può solo dare il grado di una eventuale infiammazione e quindi il paziente si limiterà a leggere di infiammazione attiva aggressiva sulle strutture ghiandolari ma qui ci troviamo in ambito di mucosa intestinale non colica e quindi è importante anche l'eventuale descrizione di atrofia dei villi e presenza o meno di sovrapposizione infettiva da Citomegalovirus se presente.

LA MALATTIA DI CROHN

La Malattia di Crohn è una patologia infiammatoria che può coinvolgere qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale, dal cavo orale all'ano, anche se si localizza più frequentemente nell'ileo terminale e nel colon. Si caratterizza per un andamento cronico con periodi di riattivazione alternati a periodi di remissione.

La malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa sono malattie infiammatorie croniche intestinali (MCI o IBD, Inflammatory Bowel Disease) definite idiopatiche perché la loro etiologia non è nota. L'incidenza della malattia di Crohn è in incremento nel mondo Occidentale e in Italia si osservano circa 10 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. Colpisce pazienti giovani intorno ai 20-30 anni e soggetti intorno ai 60-70 anni.

I sintomi di presentazione più comuni sono l'aumento della frequenza delle evacuazioni con riduzione della consistenza delle feci che persistono per più di 4 settimane, dolore addominale, febbre, dimagrimento. A volte si formano fistole perianali. Inoltre, in alcuni casi si manifestano sintomi non intestinali come ad esempio dolori articolari, disturbi della vista, eritema cutaneo, ecc. La malattia di Crohn si può associare infatti a una serie di malattie sistemiche: muscoloscheletriche (artriti e spondiliti), oculari (uveite e irite), dermatologiche (eritema nodoso, pioderma gangrenoso) ed epato-biliari (colangite sclerosante).

Tra gli esami di laboratorio possono essere di aiuto nella diagnosi della malattia di Crohn ci sono gli anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) e gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), quest'ultimi maggiormente presenti in corso di Colite Ulcerosa. La calprotectina fecale (proteina normalmente presente nei granulociti neutrofili), essendo un marcitore aspecifico di infiammazione intestinale, può essere invece utilizzata per monitorare la riacutizzazione della malattia e la sua risposta alla terapia.

L'esame principale per diagnosticare la malattia di Crohn è tuttavia rappresentato dall'esame istologico delle biopsie eseguite in corso di colonoscopia o di esofago-gastro-duodenoscopia. L'anatomopatologo svolge un ruolo fondamentale nella prima diagnosi di malattia di Crohn in quanto l'esame istologico delle biopsie endoscopiche o, in alcuni casi, del pezzo operatorio, come resezioni ileo-coliche, consente di ottenere una diagnosi di certezza, di stabilire l'attività della malattia e di documentare la sua esatta localizzazione.

L'esame endoscopico mostra di solito un interessamento discontinuo della mucosa, con un alternarsi in modo brusco di tratti sani e tratti infiammati caratterizzati da ulcere sottili a colpo d'unghia e, nelle forme più avanzate, ulcere profonde, lineari o serpiginose.

Istologicamente la malattia di Crohn, come le altre forme di coliti, presenta cellule infiammatorie: plasmacellule, linfociti, granulociti neutrofili ed eosinofili, macrofagi. Sono la diversa distribuzione ed organizzazione degli elementi infiammatori nella mucosa e nello spessore della parete intestinale ad aiutare il patologo nella diagnosi differenziale

tra malattia di Crohn e Colite Ulcerosa e tra coliti IBD e coliti non IBD. In corso di malattia di Crohn nella lamina propria della mucosa si osservano infatti plasmacellule disposte intorno e alla base delle ghiandole intestinali (plasmocitosi basale), linfociti, granulociti eosinofili in variabile quantità e, nella fase di attività della malattia, granulociti neutrofili che possono essere presenti anche nell'epitelio ghiandolare e all'interno delle ghiandole; la distribuzione degli elementi infiammatori è, però, irregolare, discontinua (patchy) (Fig.14-15) e mostra una variabile densità. Ci può essere la deformazione delle ghiandole (distorsione architetturale) ma di solito essa è meno prominente che nella Colite Ulcerosa ed è focale e discontinua. Nei pazienti pediatrici e meno frequentemente nei giovani adulti è possibile osservare granulomi (Fig.16) cioè raccolte di macrofagi che si aggregano e a volte si fondono, formando cellule giganti con citoplasma ampio e multipli nuclei.

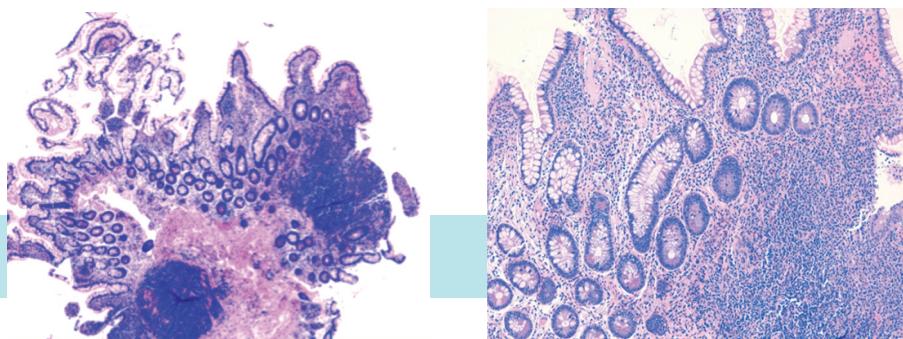


Fig.14-15: Irregolare distribuzione e variabile densità degli elementi infiammatori

L'esame istologico del pezzo operatorio consente di valutare le lesioni che la malattia determina nello spessore della parete intestinale. Le cellule infiammatorie possono essere presenti anche negli strati più profondi della parete sotto forma di aggregati nodulari, gli aggregati linfoidi. Nelle forme più avanzate si manifestano ulcere che si approfondano e penetrano nella parete (ulcere fissuranti) determinando la formazione di tratti fistolosi che possono complicarsi con ascessi. L'infiammazione della parete e la fibrosi che a lungo andare si sviluppa a livello della sottomucosa determinano un ispessimento della parete intestinale (Fig.17) con conseguente e progressiva riduzione del lume del viscere fino alla stenosi rendendo talvolta necessaria l'asportazione chirurgica dell'ansa intestinale.

L'esame istologico sta inoltre diventando sempre più indispensabile nella valutazione del mucosal healing, ovvero la guarigione della mucosa intestinale conseguente al trattamento terapeutico. Infatti si è visto che la guarigione mucosale endoscopica non sempre corrisponde alla guarigione mucosale istologica. Sebbene non esista ancora

un accordo unanime sulla definizione istologica del mucosal healing, esso è caratterizzato da normale densità di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, distorsione architettonale minima, assenza di fibrosi e di erosione, presenza di pochi granulociti eosinofili ma, soprattutto, assenza di granulociti neutrofili.

Il patologo nel suo report anatomo-patologico deve descrivere in modo dettagliato i reperti istologici che ha osservato e, dopo averli interpretati, deve formulare una diagnosi conclusiva.

Per formulare un report completo utile ai fini della gestione clinica del paziente è necessario che al patologo sia fornito un numero adeguato di biopsie da analizzare le quali devono sempre includere campioni della mucosa ileale e che abbia notizie cliniche complete (segni, sintomi, terapie farmacologiche in atto, pregressa diagnosi di MICI, dati di laboratorio e strumentali). In particolare attualmente vengono impiegati nel trattamento sia di patologie neoplastiche che infiammatorie, dei farmaci, come anticorpi monoclonali, che possono causare delle lesioni istologiche che mimano la malattia di Crohn. Inoltre iniziare un trattamento farmacologico prima di effettuare le biopsie può indurre cambiamenti nella morfologia e nella topografia delle lesioni istologiche impedendo una corretta diagnosi.

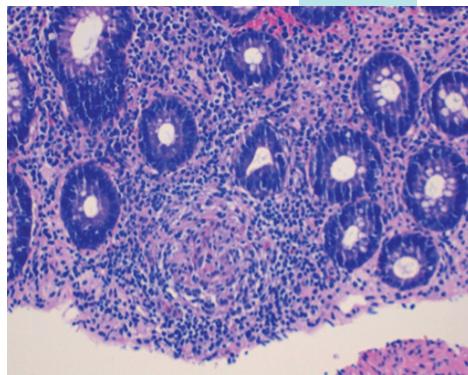


Fig. 16: Granuloma

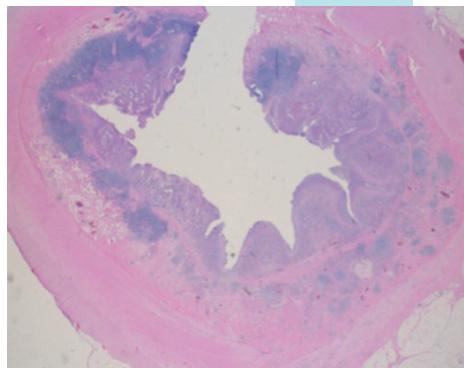


Fig. 17: Ispessimento della parete intestinale determinato dalla flogosi e dalla fibrosi della sottomucosa

LA DISPLASIA

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) hanno un andamento clinico intermittente e cronico. Oltre ad incidere sulla qualità di vita del paziente, la durata di malattia ha mostrato di giocare un ruolo nel determinare un incremento del rischio di sviluppare displasia e neoplasie epiteliali (adenocarcinomi) intestinali. Nei pazienti affetti da MICI, tale rischio sembra correlato anche all'estensione della malattia e alla durata della sua fase attiva, ovvero del periodo in cui la sintomatologia non è controllata dai farmaci. Sono quindi i pazienti con malattia di lunga durata e con frequenti riacutizzazioni nel corso del follow-up ad avere il maggior rischio di sviluppare displasia correlata a MICI. A tale riguardo, la sorveglianza endoscopica ad alta definizione con o senza cromo-endoscopia svolge un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti affetti da MICI, perché consente di individuare lesioni mucose sospette per essere displastiche (non ancora invasive) o neoplastiche (invasive). Da un punto di vista endoscopico, tali lesioni possono essere distinte in lesioni visibili e lesioni non visibili. Le lesioni visibili durante l'esame endoscopico possono essere ulteriormente classificate in lesioni **polipoidi** e **non polipoidi** (Fig.18-19). Per lesione non visibile si intende invece il riscontro di displasia epiteliale in corso di biopsie random, durante l'iter di sorveglianza endoscopica del paziente.

L'anatomopatologo svolge un ruolo fondamentale nella sorveglianza, in quanto deve confermare la presenza di malattia di Chron o di Colite Ulcerosa, valutarne l'estensione in ambito intestinale, stabilire se la malattia è in fase quiescente o in fase attiva e, se attiva, valutare il grado di attività infiammatoria. Questo assume particolare importanza nella sorveglianza del paziente con MICI, in quanto ci consente di distinguere le forme di displasia. Bisogna precisare che:

- 1 per displasia si intende l'insieme di modificazioni cellulari sia istologiche che molecolari, che progrediscono invariabilmente verso lo sviluppo di un carcinoma (Fig.20-21);
- 2 il paziente affetto da MICI ha un maggior rischio di sviluppare displasia ed adenocarcinoma intestinale;
- 3 nel paziente affetto da MICI la presenza di displasia può essere correlata alla malattia infiammatoria coesistente (displasia associata a MICI - DALM), quando questa si localizzi all'interno dell'area già interessata da malattia infiammatoria;
- 4 nel paziente affetto da MICI la presenza di displasia può ritenersi invece sporadica, ovvero assimilabile alla displasia che potrebbe insorgere in tutta la popolazione non affetta da MICI, quando insorga al di fuori dell'area interessata da malattia infiammatoria (displasia sporadica- ALM);
- 5 l'adenocarcinoma intestinale insorto su MICI può sviluppare un decorso clinico più aggressivo rispetto ai pazienti non affetti da MICI e può essere pertanto indicata, in caso di riscontro di displasia correlata a MICI, una colectomia profilattica.

Tali definizioni diagnostiche, che rivestono un ruolo decisivo nella pianificazione delle strategie cliniche e nelle scelte terapeutiche, sono interamente affidate all'anatomopatologo, che dovrà integrare il quadro istologico desunto dalle biopsie intestinali con i dati clinici ed endoscopici. Inoltre distinguere DALM e ALM non ha solo un valore classificativo, perché condiziona radicalmente la gestione clinica successiva ed eventuali scelte terapeutiche successive.



Fig. 18 - 19: Lesioni displastiche - rilevata - piatta

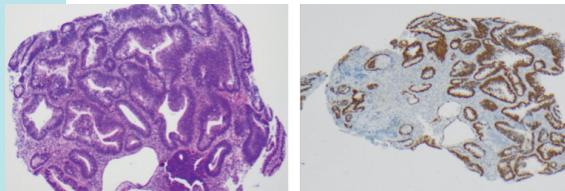


Fig. 20 - 21: Aspetto istologico della displasia e positività alla p53

LE COLITI NON IBD

Le coliti non-IBD sono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie che colpiscono il piccolo ed il grosso intestino e che non rientrano per eziologia, clinica, sierologia ed istologia nei criteri diagnostici delle IBD.

La classificazione istologica delle coliti non-IBD si basa sull'individuazione di reperti microscopici, osservati dall'anatomopatologo sulle biopsie prelevate in corso di endoscopia. Tuttavia, la diagnosi istologica di colite non-IBD deve sempre essere integrata nel quadro clinico-laboratoristico del paziente.

COLITI INFETTIVE

Le coliti infettive rappresentano una delle forme più frequenti di disturbo intestinale e possono essere causate da diversi patogeni (virus, batteri o, meno frequentemente, parassiti e protozoi). Le manifestazioni cliniche comprendono dolore addominale, diarrea e febbre che, nella maggior parte dei casi si auto risolvono nell'arco di 2-4 settimane. La corretta diagnosi prevede l'integrazione del quadro endoscopico, dei reperti istologici e degli esami di laboratorio (coprocultura ed esame sierologico).

Reperti istologici

Le biopsie di tutti i segmenti colici ottenute durante una colite acuta infettiva batterica o virale mostrano generalmente la preservazione dell'architettura ghiandolare

della mucosa colica ed un incremento della componente infiammatoria nella lamina propria, con aspetti di aggressione dell'epitelio ghiandolare da parte dei granulociti neutrofili (criptite o ascessi criptici). Nei casi più gravi, il danno può provocare necrosi estensiva della mucosa, con emorragia e la formazione di micro-trombi endovascolari. Tra i numerosi patogeni che possono provocare una colite infettiva, alcuni causano un quadro caratteristico che il patologo può individuare al microscopio, tra questi troviamo:

- Colite pseudomembranosa da Clostridium Difficile (batterio), caratterizzata da un infiltrato infiammatorio molto intenso e dalla presenza di pseudo-membrane sulla superficie della mucosa, ovvero accumuli di materiale necrotico-detritizio esito del danno del patogeno sulla superficie intestinale.
- Colite granulomatosa da Micobatteri (batterio), caratterizzata dalla presenza di piccoli granulomi epitelioidei necrotizzanti e cellule giganti plurinucleate. In questi casi è possibile effettuare una ricerca del patogeno attraverso l'impiego di tecniche di colorazione istochimica, quali lo Ziehl-Neelsen (Fig.22).
- Colite virale da Citomegalovirus, frequentemente osservata nei pazienti con deficit del sistema immunitario (pazienti trapiantati, in corso di malattia ematologica o oncologica) o spesso associata alle MCL, specialmente se trattate con terapia corticosteroidea. In questi casi la presenza del virus nella mucosa colica si può rilevare identificando le cellule infettate (solitamente cellule dell'endotelio vascolare o dello stroma) che mostrano delle caratteristiche morfologiche peculiari, risultano ingrandite (circa due volte il diametro di una cellula normale) con un nucleo voluminoso inglobante un incluso eosinofilo (Fig.23).
- Coliti infestative da protozoi e parassiti, caratterizzate da un infiltrato infiammatorio molto ricco di granulociti eosinofili e, talora, dalla presenza di frammenti di protozoi o parassiti all'interno della sezione istologica.

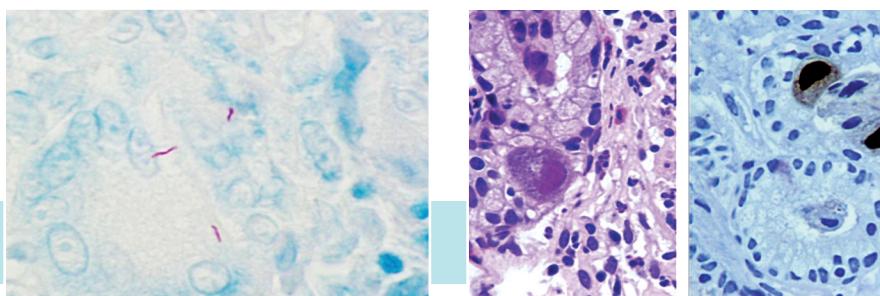


Fig.22: Colite tuberkolare bacilli alcool-acido-resistenti

Fig.23: Colite da Citomegalovirus

COLITI EOSINOFILE

Le coliti eosinofile sono un gruppo eterogeneo di coliti caratterizzate dalla presenza di numerosi granulociti eosinofili nell'infiltato infiammatorio della lamina propria e si suddividono in forme primitive (idiopatiche) o secondarie.

Le forme primitive (o idiopatiche) sono rappresentate da quello spettro di coliti in cui si osserva un ricco infiltrato di granulociti eosinofili in assenza di alcuna causa nota di eosinofilia, ed è pertanto una diagnosi formulabile dopo aver escluso la presenza di tutte le altre forme di colite eosinofila da causa nota. In questo gruppo troviamo anche la colite da sindrome da ipereosinofilia, causata da una alterazione genetica nota (fusione FIP1L1-PDGFR α) che porta ad un incremento degli eosinofili circolanti (ipereosinofilia) e residenti in molti organi.

Le forme secondarie sono coliti causate o associate a diversi fattori, quali:

- malattie allergiche;
- intolleranze alimentari;
- impiego di farmaci;
- infezioni (soprattutto parassitarie);
- malattie sistemiche del collagene (collagenopatie) o vasculiti;
- malattieematologiche (linfomi);
- correlate alla presenza di MICI.

Reperti istologici

Nella mucosa colica la presenza di granulociti eosinofili e di altre cellule infiammatorie mostra fisiologicamente una densità decrescente lungo il decorso dell'intestino crasso, con maggiore densità nel colon ascendente e trasverso e minor densità nel colon descendente, sigma e retto. Di conseguenza, l'interpretazione della densità dei granulociti eosinofili deve sempre essere vagliata in funzione del segmento colico che viene preso in esame. Pur non essendo presente di conseguenza un valore di "cut-off" univoco per determinare la numerosità dei granulociti eosinofili, si tende a considerare come valore soglia 50 granulociti eosinofili per campo di visione ad alto ingrandimento (50/HPF) nel colon destro e 30/HPF nel colon sinistro; in aggiunta la presenza di altre caratteristiche morfologiche quali l'incremento di eosinofili intraepiteliali o formanti ascessi criptici, fenomeni di degranulazione estensiva degli eosinofili, modificazioni rigenerative dell'epitelio con minimo infiltrato infiammatorio acuto sono altamente suggestivi per una colite eosinofila (Fig.24). Tali reperti devono essere sempre integrati al quadro clinico, laboratoristico ed anamnestico del paziente per poter giungere ad un corretto inquadramento eziologico.

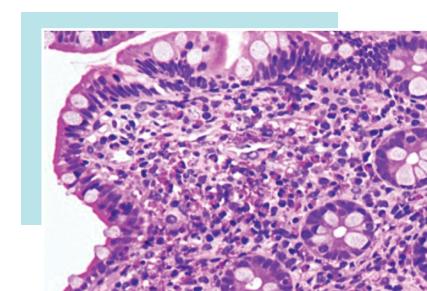


Fig. 24: Colite eosinofila

COLITI MICROSCOPICHE

Le coliti microscopiche sono rare forme di colite non associate ad alterazioni macroscopiche visibili dall'endoscopista durante la colonoscopia, in pazienti che riferiscono tipicamente una diarrea acquosa di lunga durata. Da un punto di vista eziologico si suddividono in forme primitive (o idiopatiche) e forme secondarie, tra le quali l'impiego di farmaci risulta essere la causa più frequente.

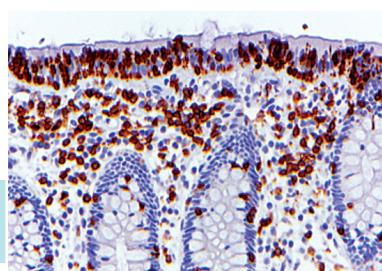
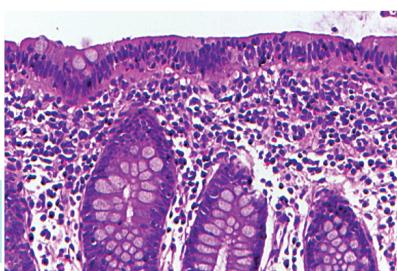


Fig. 25 - 26: Colite linfocitica

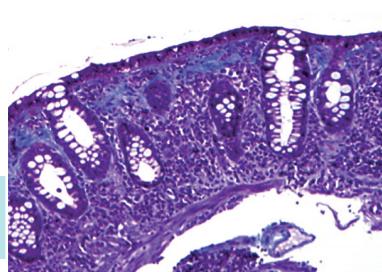
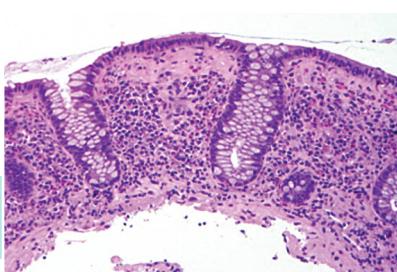


Fig. 27 - 28: Colite collagenica

Reperti istologici

Esistono due forme di colite microscopica, caratterizzate da due quadri morfologici:

- colite linfocitica, caratterizzata da una mucosa colica priva di disturbo architettonico, con un incremento di linfociti T CD3+ in sede intraepiteliale ed un modesto infiltrato infiammatorio cronico linfo-monocitario nella lamina propria (Fig.25-26);
- colite collagenica, caratterizzata da una mucosa colica priva di disturbo architettonico, con un'anomala deposizione di collagene subepiteliale che provoca la formazione di una banda dallo spessore superiore ai 10 micron (evidenziabile attraverso l'impiego di una colorazione istochimica quale la Tricromica di Masson) (Fig.27-28). Spesso la lamina propria mostra anche un incremento della quota di granulociti eosinofili, soprattutto nelle forme causate dall'impiego di farmaci.

COLITI DA FARMACI

In considerazione del largo impiego di farmaci e prodotti da erboristeria quotidianamente utilizzati anche come integratori alimentari, le coliti da farmaci rappresentano una delle entità più frequentemente osservate dall'anatomo-patologo. I farmaci responsabili sono molteplici e sono riassunti nella Tabella 1.

I reperti istologici più frequentemente riscontrati sono descritti nei precedenti paragrafi delle coliti eosinofile e delle coliti microscopiche; esistono, tuttavia, alcuni reperti caratteristici dell'impiego di particolari farmaci quali:

- colite da uso prolungato di antibiotici, responsabili in alcuni casi di uno squilibrio della flora intestinale e di una sovra-infessione batterica che determina la formazione di pseudo-membrane (simili alla colite pseudo-membranosa);
- colite apoptotica da impiego di farmaci immunoterapici (immune check-point inhibitors), caratterizzata dalla presenza di corpi apoptotici nelle ghiandole intestinali (Fig.29);
- colite da uso prolungato di lassativi, determinante un quadro noto come “melanosis coli”, caratterizzato dalla presenza di numerosi macrofagi nella lamina propria inglobanti pigmento lipofuscinico che conferisce un caratteristico aspetto brunastro alla superficie mucosa del colon.

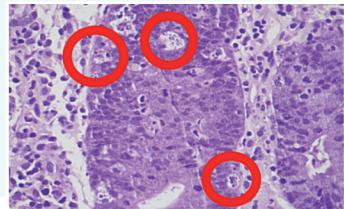


Fig. 29: Colite apoptotica

FARMACI DI USO COMUNE	QUADRO ISTOLOGICO
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	1. Colite eosinofila 2. Colite microscopica 3. Colite ischemica
Antibiotici	1. Colite ischemica 2. Colite simil-infettiva
Farmaci per ipertensione patologia cardiovascolare	1. Colite ischemica 2. Colite microscopica 3. Colite eosinofila
Contracettivi orali	1. Colite ischemica 2. Colite eosinofila
Inibitori di pompa protonica (PPI)	1. Colite microscopica
Chemioterapici e immunomodulatori	1. Colite ischemica
Diuretici	1. Colite ischemica
Stupefacenti (Cocaina e anfetamine)	1. Colite ischemica

Tabella 1 - Classi di farmaci e lesioni istologiche osservate nella mucosa colica.

COLITI ISCHEMICHE

La diminuzione del flusso sanguigno e la mancanza di ossigeno nel tratto gastrointestinale provocano danni ai tessuti causando ischemia, necrosi del viscere fino alla perforazione. Il sistema circolatorio arterioso del colon (sistema di afflusso) presenta alcuni punti deboli, che risultano dall'anastomosi incompleta delle arterie marginali e dalla mancanza di sufficiente circolazione collaterale. Queste aree sono più vulnerabili ad un possibile danno ischemico rispetto ad altre parti del colon ed includono la regione ileo-ciecale, la flessura splenica, e la regione rettosigmaidea. Tra la popolazione più anziana, la malattia ischemica è tipicamente attribuibile alla malattia vascolare mesenterica aterosclerotica, ma le cause dell'ischemia del colon sono molteplici e suddivisibili in:

- Cause di occlusione vascolare: trombosi arteriosa o venosa, emboli, vasculiti, radiazioni, aterosclerosi, amiloidosi
- Cause di ridotto afflusso: insufficienza cardiaca, ipotensione/shock, disidratazione, vasospasmo, sforzi fisici molto intensi e prolungati (ad esempio, maratone)
- Cause di ostruzione meccanica: ileo biliare, voluminose masse, intussuscezioni, volvoli, ernie, fecalomi.

Reperti istologici

Il quadro istologico visibile dall'anatomopatologo dipende dal tempo trascorso dall'inizio dell'evento ischemico. Nelle ischemie di lieve durata si osservano lesioni precoci e minime, come degenerazione e desquamazione delle cellule epiteliali superficiali, edema e congestione vascolare. Successivamente il disegno plicale della mucosa e le cellule epiteliali si attenuano notevolmente, le cripte appaiono compresse e atrofiche ("microcripte") e la lamina propria mostra modificazioni ialine, associate ad emorragia. Entro 5 ore dall'occlusione vascolare acuta totale, quasi l'intera parete intestinale appare necrotica. Non si osserva infiammazione acuta finché non si verifica la riperfusione del vaso e il territorio ischemico può essere raggiunto dalle cellule infiammatorie circolanti. Paradossalmente la riperfusione danneggia ulteriormente i tessuti inducendo la formazione di radicali liberi dell'ossigeno in modo proporzionale alla durata della precedente ipossia.

COLITI DA RADIAZIONE E DA DIVERSIONE

Le coliti da radiazioni si verificano nei pazienti sottoposti a radioterapia per il trattamento di malattie oncologiche e tipicamente coinvolgono il tratto di intestino coinvolto nel campo di irraggiamento (più frequentemente il retto, coinvolto nel trattamento radiante della pelvi). Il danno attinico indotto dal trattamento radiante è un danno dei capillari e dei piccoli vasi e si manifesta come danno ischemico (descritto nel paragrafo precedente).

La colite da diversione si manifesta nei pazienti sottoposti ad una resezione intestinale con interruzione del normale transito e al confezionamento di una stomia (collegamento provvisorio o definitivo del segmento colico a monte della resezione con la cute). Il segmento a valle della resezione, chiuso in modo temporaneo o definitivo, può essere coin-

volto da una forma di colite da squilibrio della flora batterica dovuto al mancato passaggio delle feci. Le caratteristiche istologiche sono simili a quanto osservato nelle coliti infettive.

COLITE DIVERTICOLARE

I diverticoli sono estroflessioni della mucosa intestinale verso l'esterno della parete del viscere e sono localizzati più frequentemente nel sigma. I fisiologici movimenti peristaltici causano una trazione del diverticolo che provoca uno stiramento dei piccoli vasi, con conseguente ipoafflusso di sangue alla parete del viscere; per questo motivo il reperto morfologico più frequentemente riscontrato è il danno ischemico. Nelle malattie diverticolari di lunga durata (dopo molti anni) la mucosa del viscere va incontro ad un danno ischemico cronico che genera delle modificazioni architettonali simili a quelle riscontrate nelle MICI. In queste circostanze il reperto istologico deve necessariamente essere integrato con i dati clinici ed endoscopici dei pazienti per un corretto inquadramento eziologico della colite.

CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI

Alla fine di questa esposizione che ci auguriamo possa essere di aiuto per i pazienti per comprendere meglio le problematiche istologiche che stanno dietro la propria diagnosi, vorremmo sottolineare che in ultima analisi, ciò che conta è l'esperienza del vostro patologo di riferimento e soprattutto un ottimo lavoro di equipe tra i differenti specialisti chiamati alla diagnosi e alla conseguente terapia medica o chirurgica. Oggi purtroppo vi sono ancora molte carenze nei così detti PDTA (Protocolli Diagnostici Terapeutici Assistenziali); vi è a nostro giudizio una discrepanza tra la teoria e la pratica. Nei congressi si presentano risultati che spesso hanno poca aderenza con la realtà mentre quello che conta è ciò che avviene quotidianamente, nei laboratori è lì che il paziente si trova, spesso, ad affrontare i problemi da solo contro malattie di cui non si conosce ancora la causa e che sono sì curabili ma al momento attuale, insanabili e quindi bisogna avere la diagnosi giusta e sicura. In questo senso l'associazione dei malati AMICI ha un grosso ruolo che deve sempre di più essere rafforzato e consolidato da medici, pazienti e politici.

Concludiamo con le parole di un grande maestro nel campo delle IBD il Professor Paul Rutgeerts di Lovanio (Belgio) recentemente scomparso il quale in una relazione ad Antwerp sul perfetto patologo per le IBD scriveva “le biopsie gastrointestinali forniscono informazioni critiche ai gastroenterologi per il trattamento del paziente. La responsabilità del patologo è quindi quella di fornire un ottimo report patologico di queste biopsie. Idealmente il report patologico dovrebbe fornire una diagnosi non una mera descrizione degli aspetti istologici; il patologo, inoltre, dovrebbe tenere in considerazione non soltanto le biopsie più recenti ma nei casi più difficili dovrebbe riesaminare le biopsie compiute in vari momenti del follow-up del paziente nonché le informazioni cliniche e terapeutiche ed eventualmente la possibilità di una seconda opinione da parte di un patologo esperto nella patologia gastrointestinale”

Bibliografia

- Sito dell'Istituto Superiore di Sanità, MICI-Malattie infiammatorie croniche dell'intestino; ultimo aggiornamento: 12 Gennaio 2023: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/m/mici-malattie-infiammatorie-croniche-dell-intestino>.
- Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Ca-thomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, Geboes K; European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation. The histopatholo-gical approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014 May;464(5):511-27. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.
- Reggiani Bonetti L, Leoncini G, Daperno M, Principi MB, Baronchelli C, Manenti S, Caprioli F, Armuzzi A, Caputo A, Parente P, Cadei M, Villanacci V. Histopathology of non-IBD colitis practical recommendations from pathologists of IG-IBD Group. *Dig Liver Dis.* 2021 Aug;53(8):950-957. doi: 10.1016/j.dld.2021.01.026.
- Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, Saragoni L, Salvato T, Mescoli C, Canavese G, Manenti S, Spada E, Baron L, Leoncini G, Cadei M, Battista S, Armuzzi A. Histopathology of inflammatory bowel disease - Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPC). *Dig Liver Dis.* 2020 Mar;52(3):262-267. doi: 10.1016/j.dld.2019.11.005.
- Villanacci V, Antonelli E, Lanzarotto F, Bozzola A, Cadei M, Bassotti G. Usefulness of Different Pathological Scores to Assess Healing of the Mucosa in Inflammatory Bowel Diseases: A Real Life Study. *Sci Rep.* 2017 Jul 28;7(1):6839. doi: 10.1038/s41598-017-07338-x.
- Del Sordo R, Lougaris V, Bassotti G, Armuzzi A, Villanacci V. Therapeutic agents affecting the immune system and drug-induced inflammatory bowel disease (IBD): A review on etiological and pathogenetic aspects. *Clin Immunol.* 2022 Jan;234:108916. doi: 10.1016/j.clim.2021.108916.
- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015,81(3):489-501.e26. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.031.
- Leoncini G, Donato F, Reggiani Bonetti L, Salvato T, Cadei M, Daperno M et al. Principi MB, Armuzzi A, Caprioli F, Canavese G, Villanacci V; IG-IBD Pathology Group. Diagnostic interobserver variability in Crohn's disease- and ulcerative colitis-associated dysplasia: a multicenter digital survey from the IG-IBD Patho-logs Group. *Tech Coloproctol.* 2021 Jan;25(1):101-108. doi: 10.1007/s10151-020-02349-9.
- Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:271-80. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
- Goudkade D, Fiehn A-MK, Landolfi S, et al. An investigation of European pathologists' approach to dia-gnose microscopic colitis. *Ann Diagn Pathol* 2020;46:151520. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151520.
- Uberti G, Goldblum JR, Allende DS. Ischemic enterocolitis and its differential diagnosis, *Sem Diagn Pathol* 2014;31:152-64. DOI: 10.1053/j.semdp.2014.02.001
- De Petris G, Caldero SG, Chen L, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to me-dications: an update for the surgical pathologist (part II of II) *Int J Surg Pathol* 2014;22:202-11. DOI: 10.1177/1066896913502230
- Villanacci V, Bugatti M, Zini S, Del Sordo R, Bassotti G. Letter: The importance of histological assessment- a further stride in STRIDE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Dec;58(11-12):1244-1245. doi: 10.1111/apt.17717.

Fai crescere
la ricerca



5Xmille

Il futuro di una cura per la malattia di Crohn e la colite ulcerosa passa da questo numero

9 | 7 | 0 | 9 | 1 | 7 | 1 | 0 | 5 | 8 | 8

Donare il 5 x mille non costa nulla. Nella tua dichiarazione dei redditi scegli



www.amiciitalia.net |



**AMICI
ITALIA**

Via G. Bruschetti 16, 20125 Milano
Tel. 02 83413346 - 351 5979188 - 388 3983544
fax 02 89070513

info@amicitalia.net
codice fiscale 97091710588

www.amicitalia.net [@amicitalia.official](#) [@instamiciitalia](#) [@amiciibd](#)
 [@AMICIITALIA](#) <https://amici.tv/youtube> [LinkedIN](#) <https://amici.tv/linkedin>