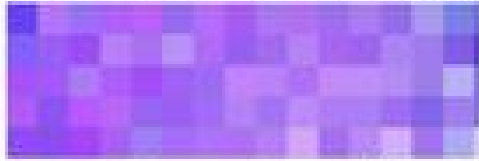


SOCIETAT CATALANA



D'ANATOMIA PATOLÒGICA

L'Acadèmia

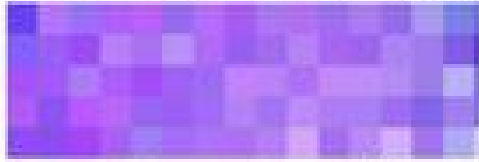
CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Quan i com diagnostiquem cèliaquia?

Dra. Míriam Cuatrecasas
Hospital Clínic



SOCIETAT CATALANA



D'ANATOMIA PATOLÒGICA

L'Acadèmia

Podem diagnosticar Celiaquia?

Com informem Bx budell prim

Informació Clínica

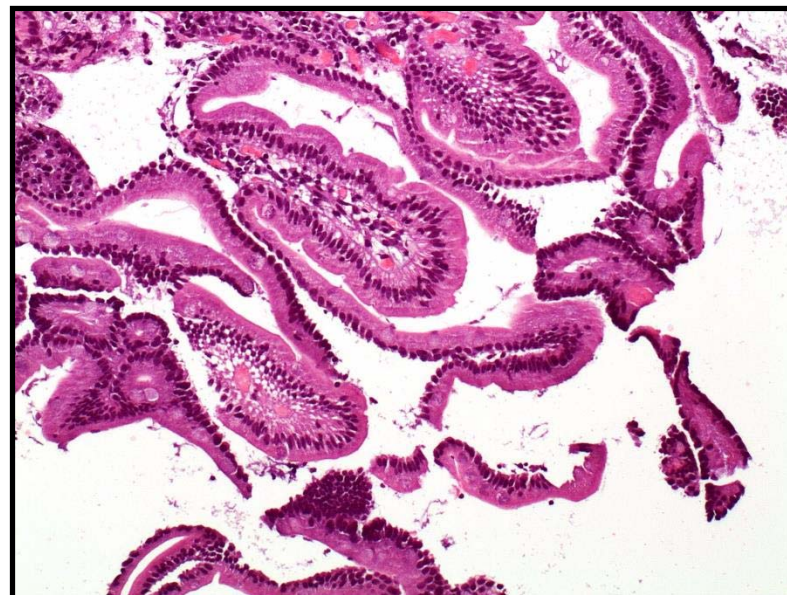
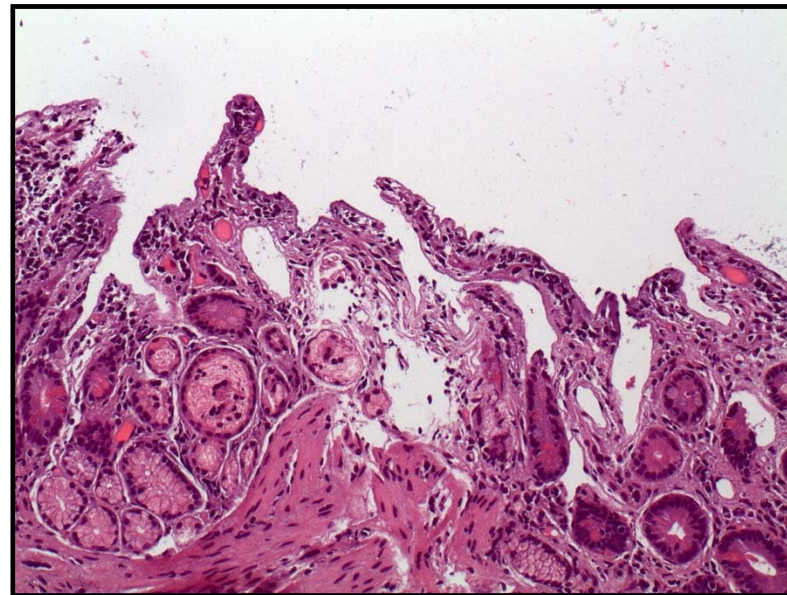
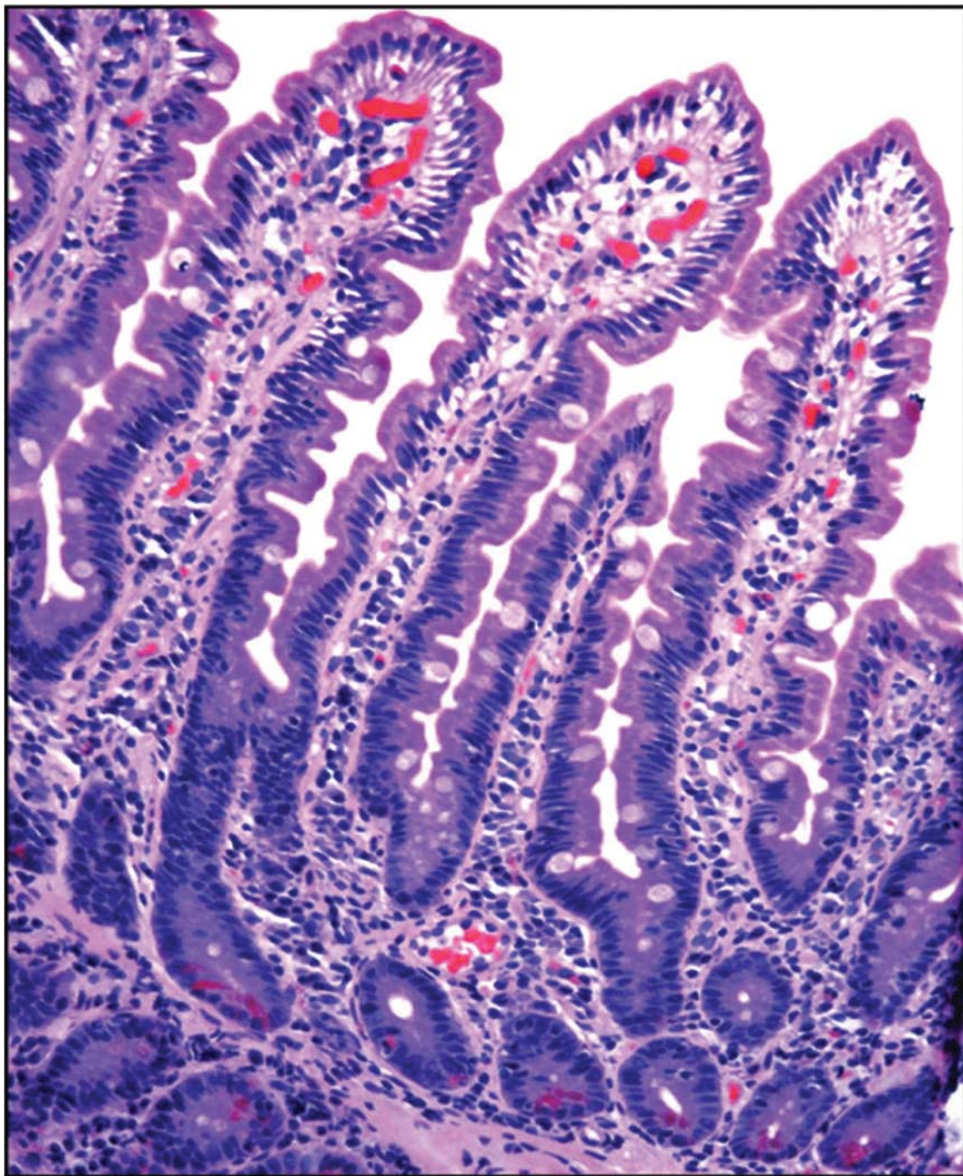
Informació Serològica

Histologia

Contem limfocits intraepitelials?

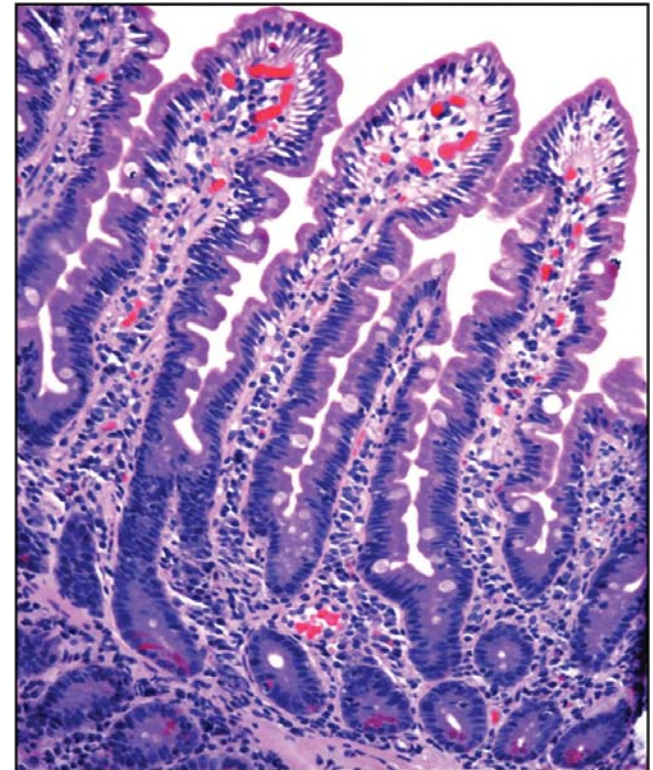
Fem IHQ?

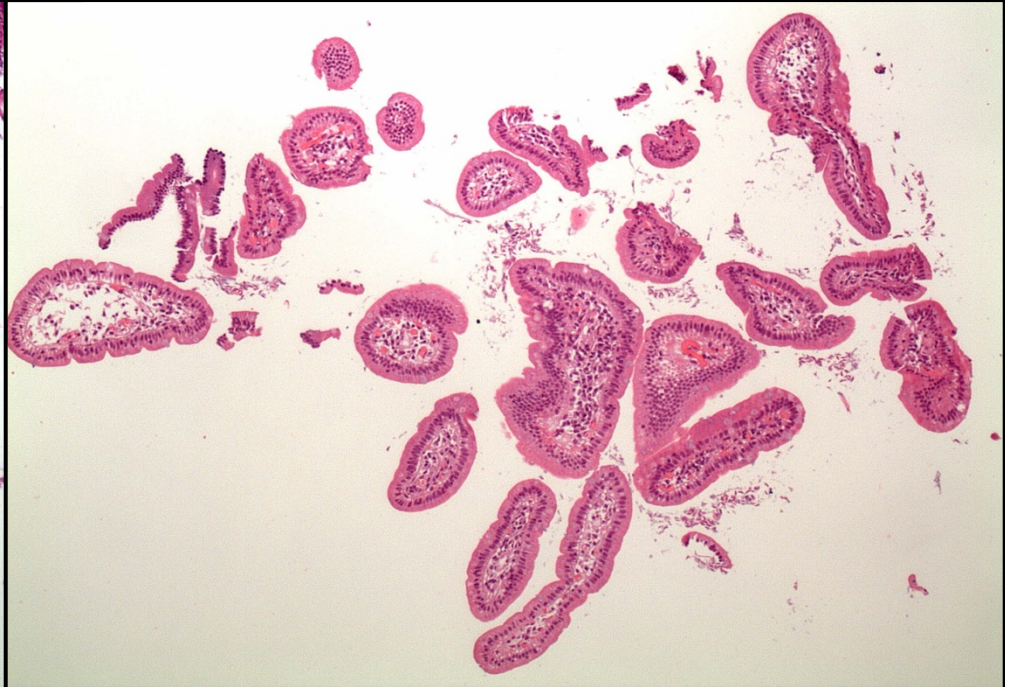
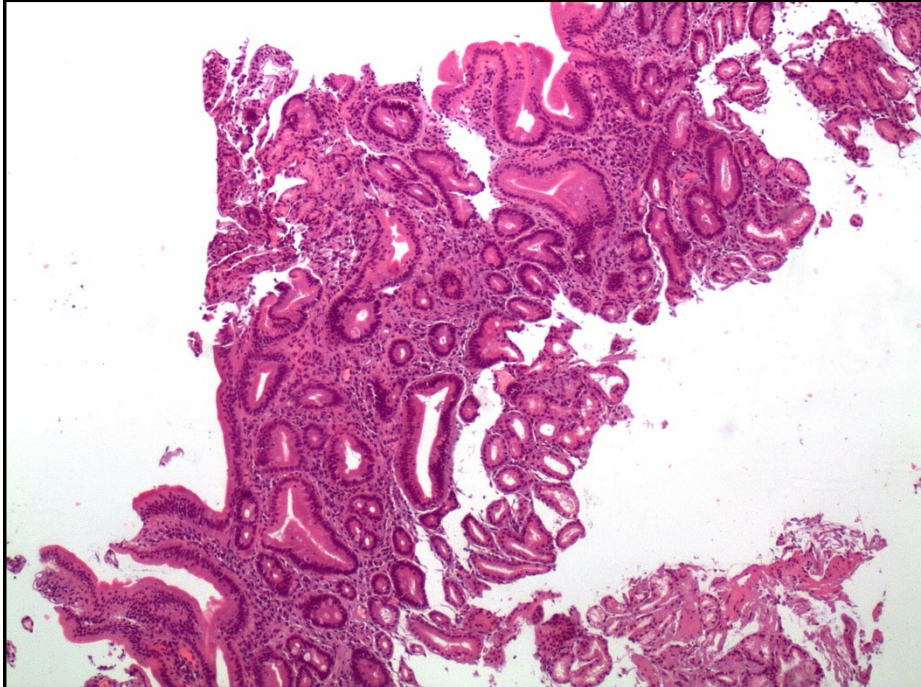
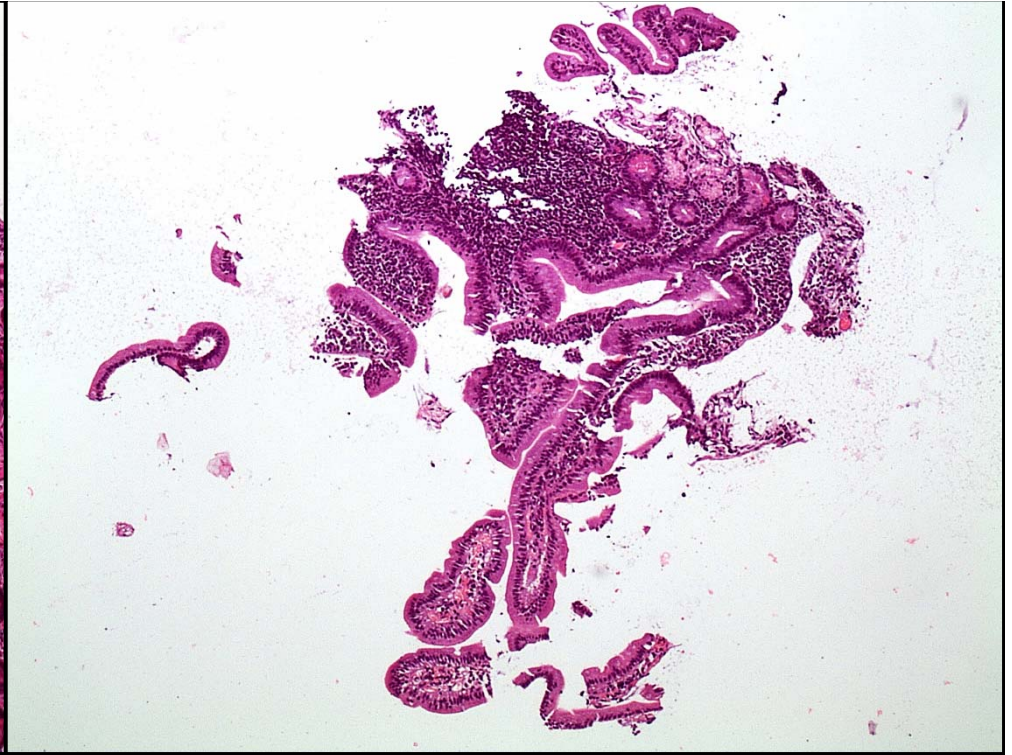
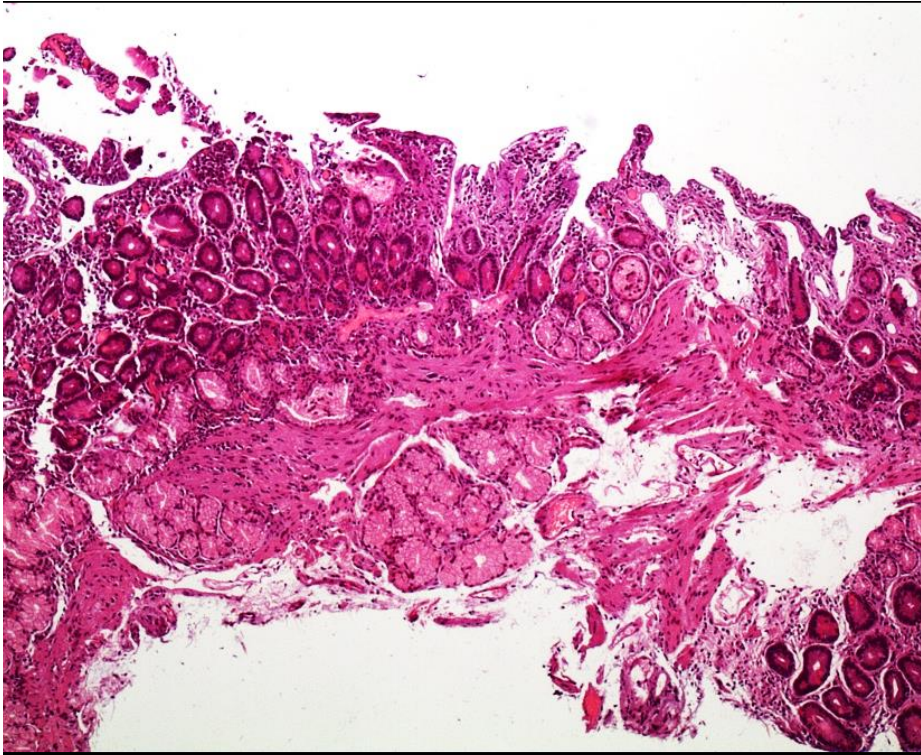
Biòpsia budell prim

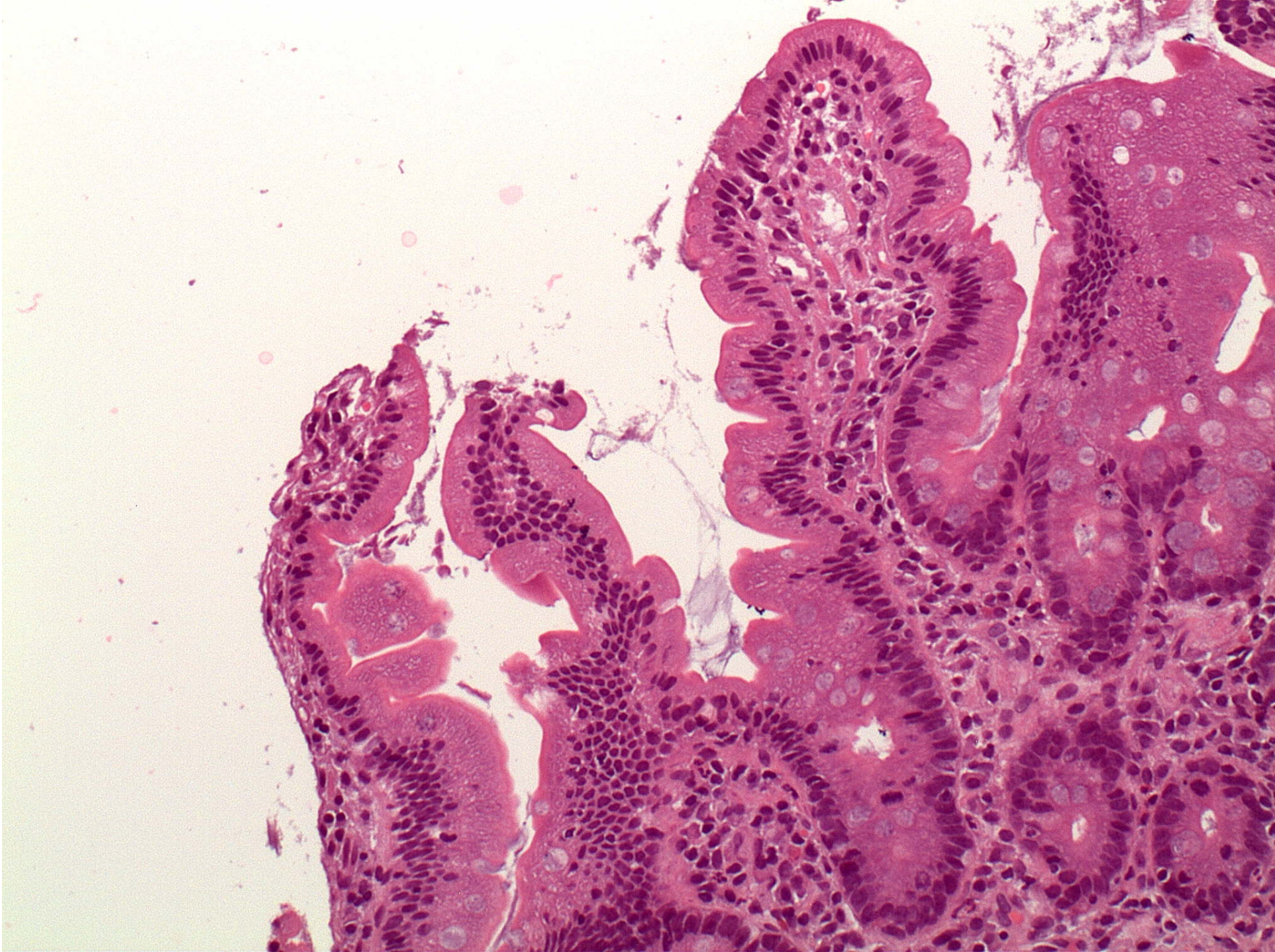


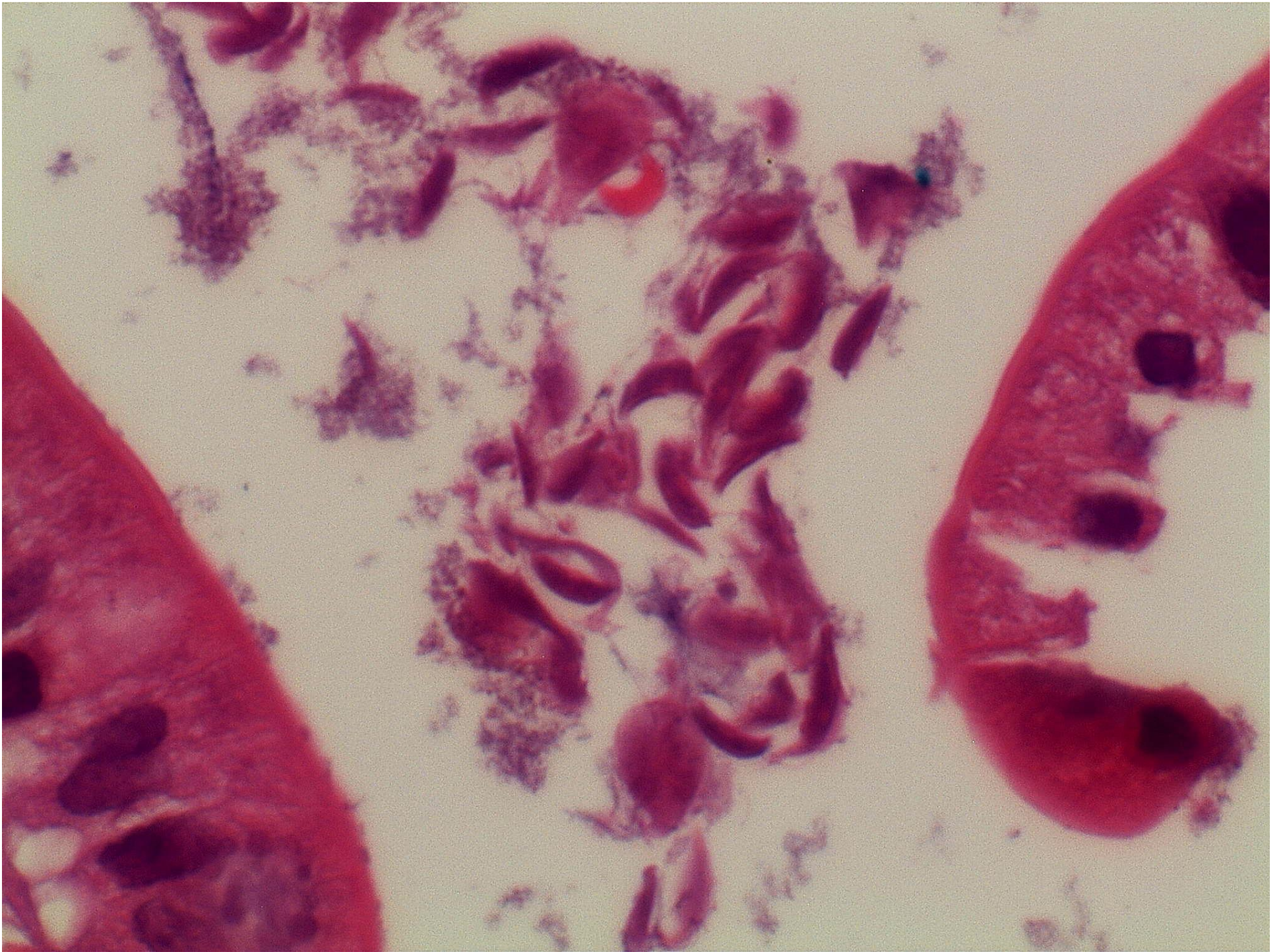
Budell prim – Què és normal? - *Check-list*

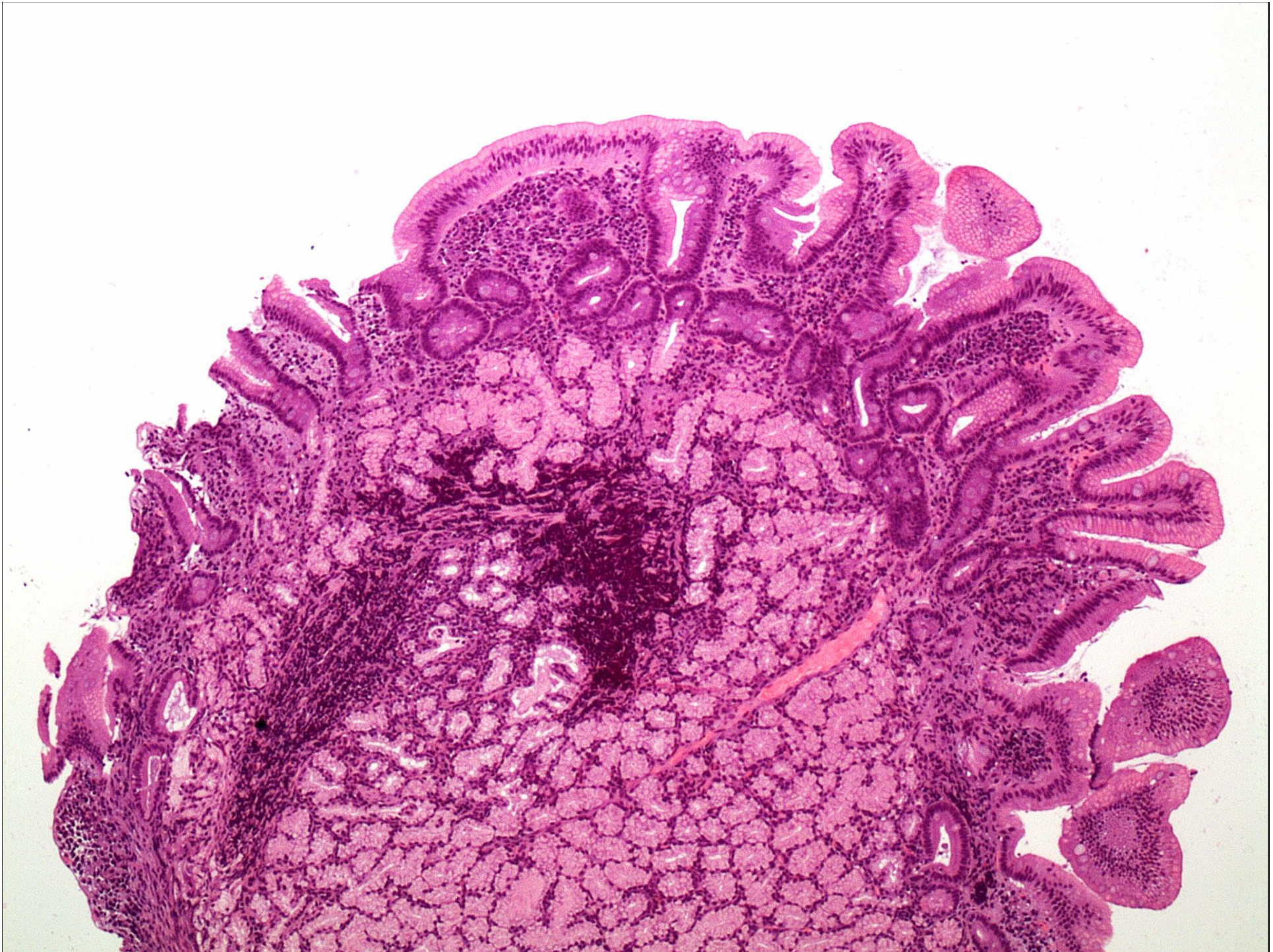
- Superfície luminal i interfase epitelial
 - Agents infecciosos (Giardia, Cryptosporidium, H.Pylori)
- Enterocits
 - Ribet absortiu, forma, alçada, vaquolització, cal·liciformes, Panneth, denudació superficial, hiperplasia criptes...
- Limfocits intraepitelials
 - Patró, número, contem?
- Arquitectura vellositària i criptes
 - Ratio 3:1; 5:1
- Làmina pròpia

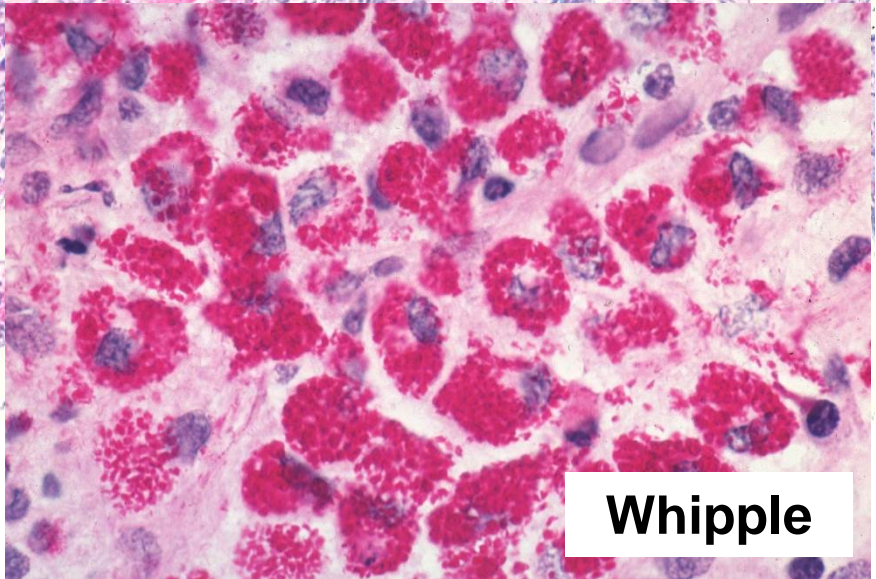
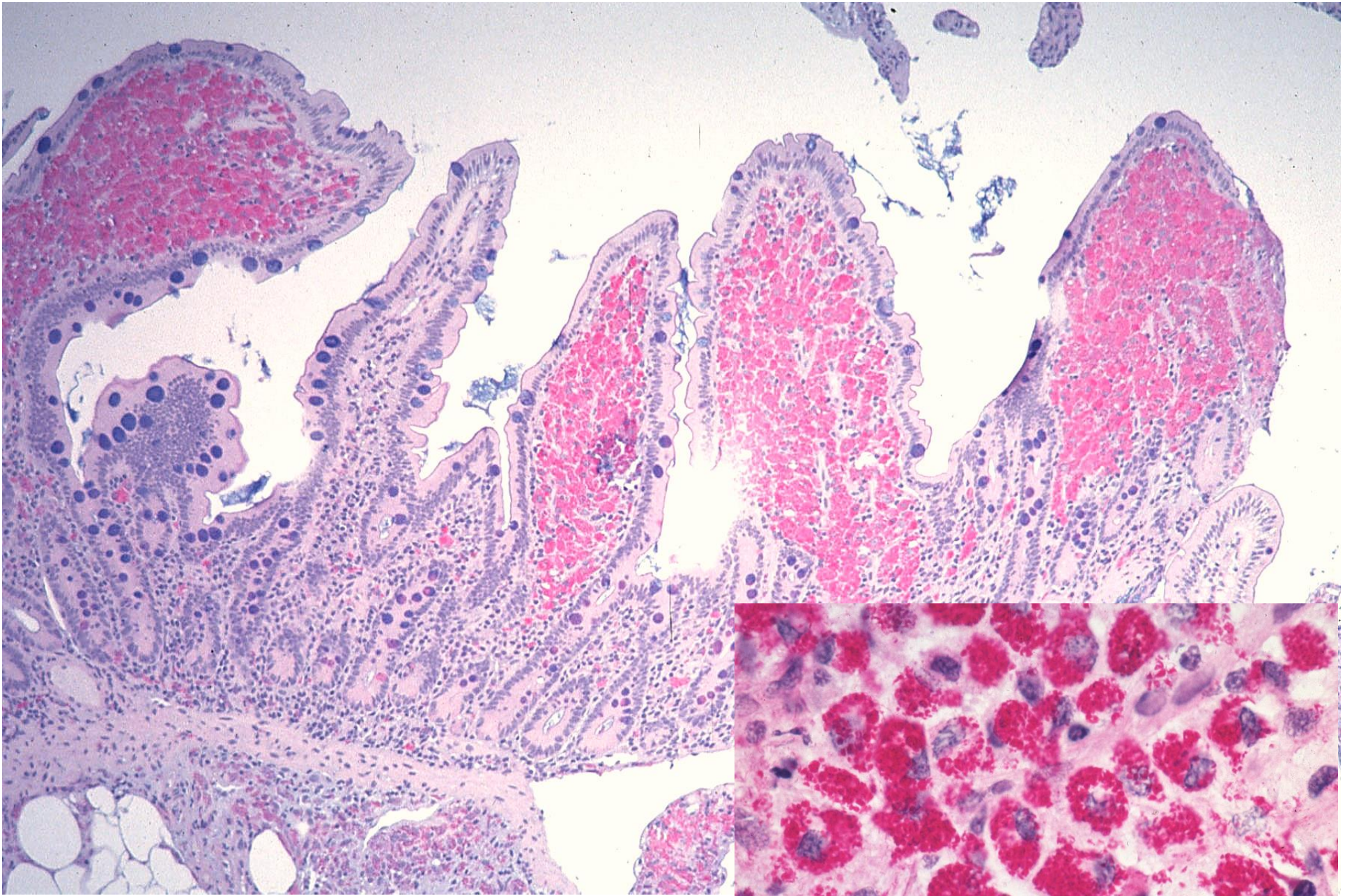




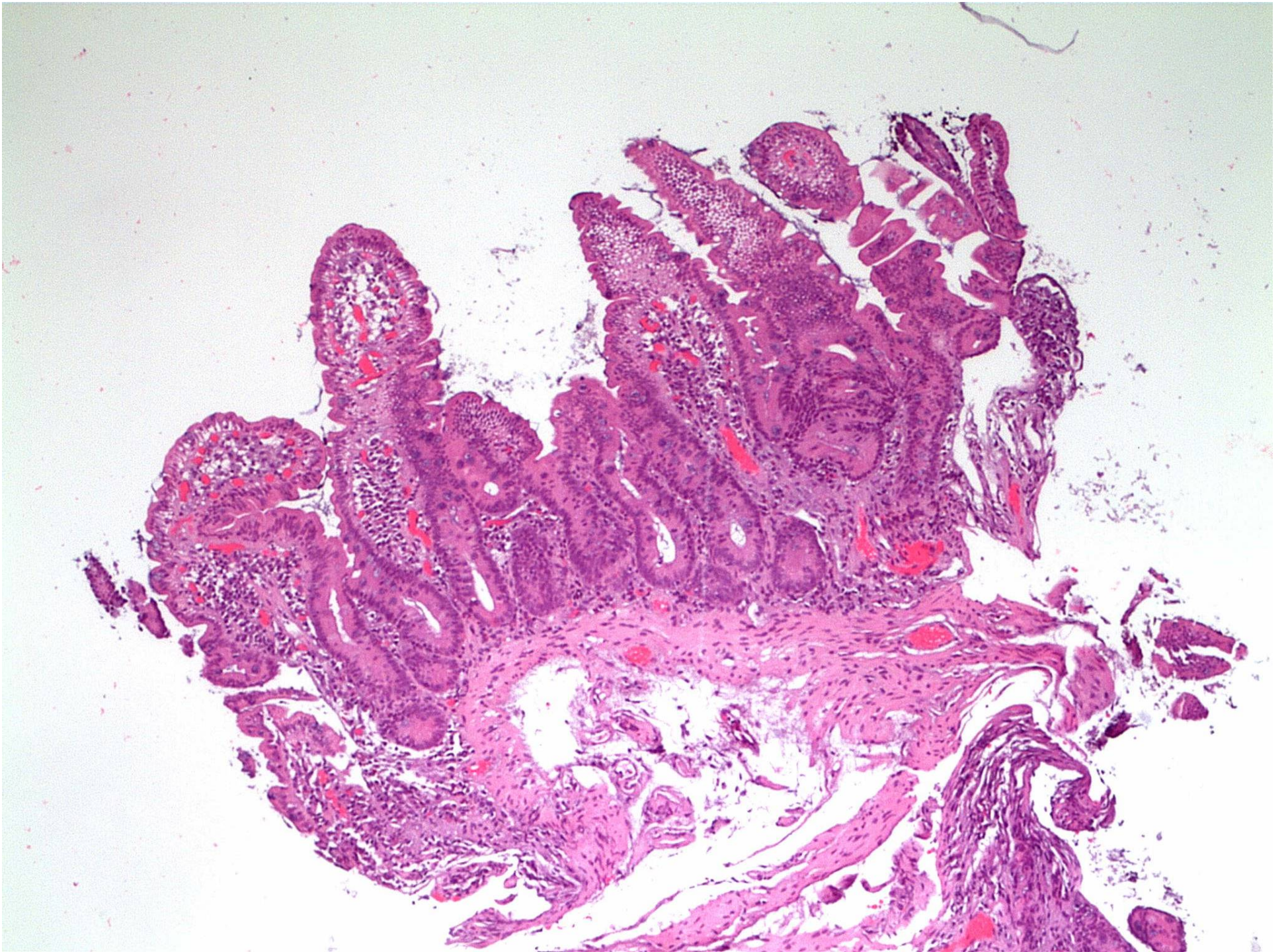


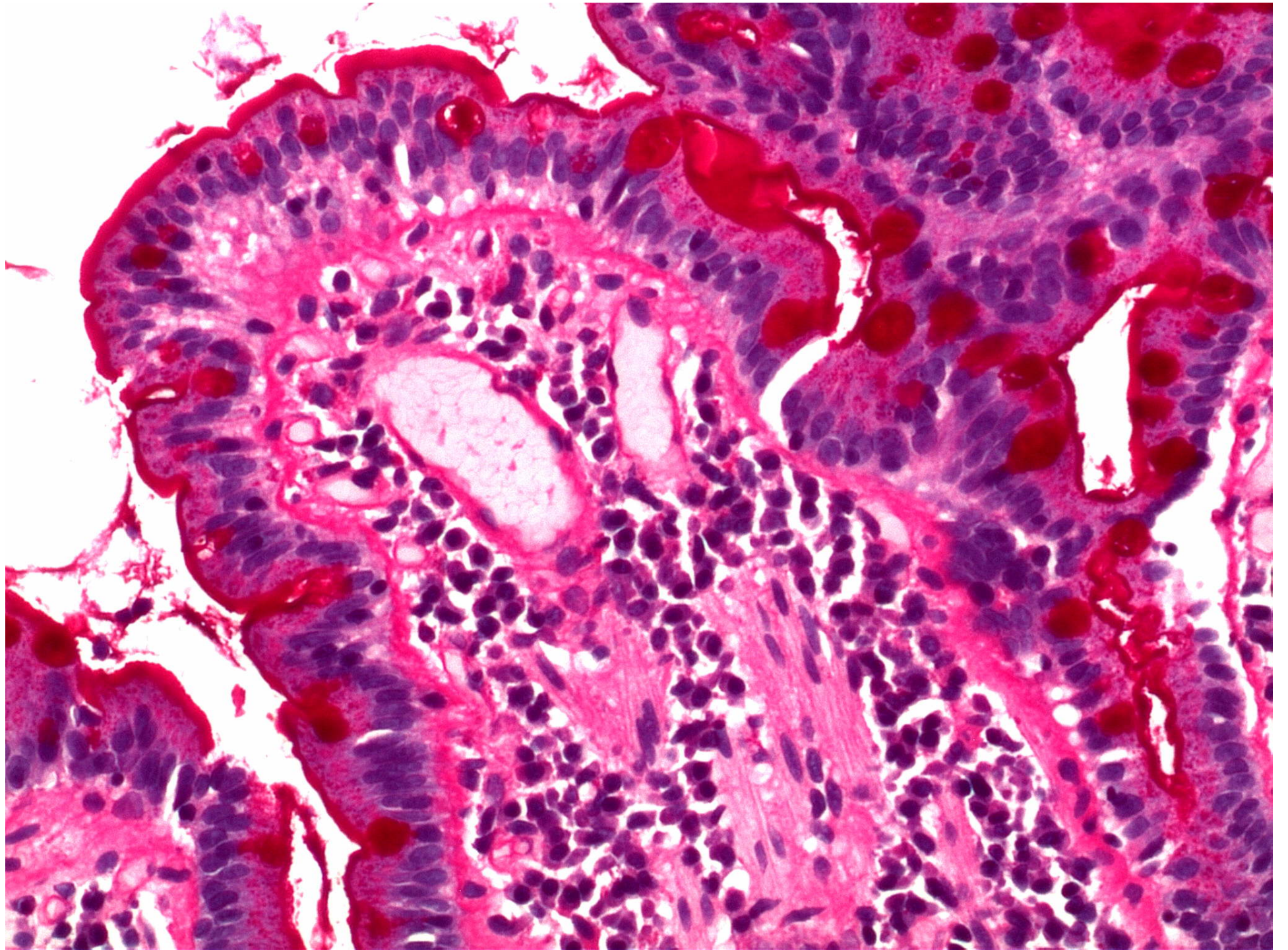


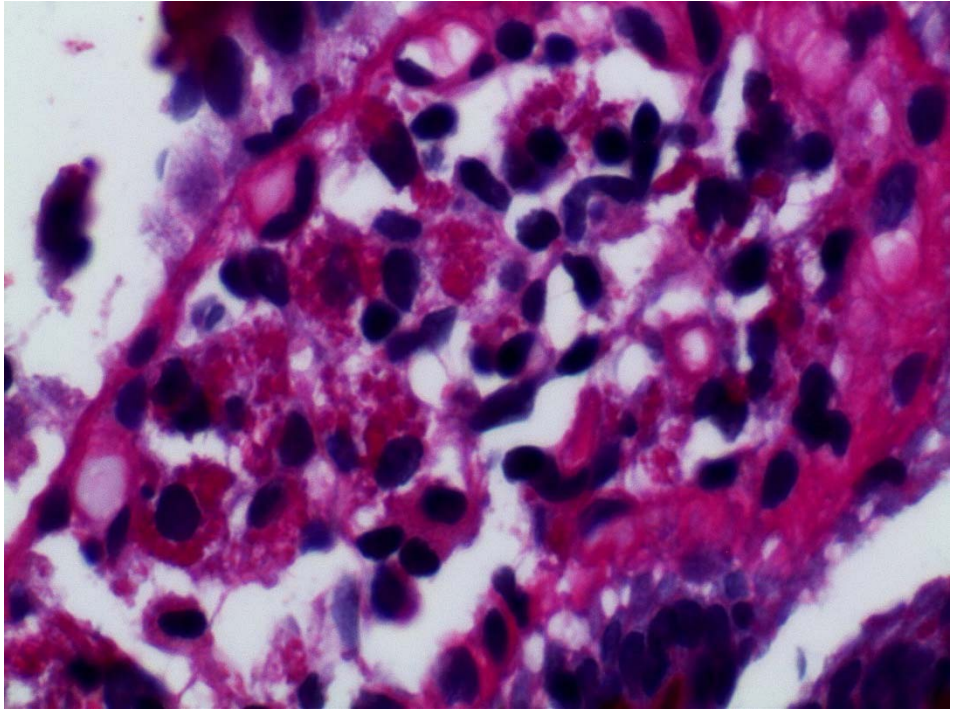
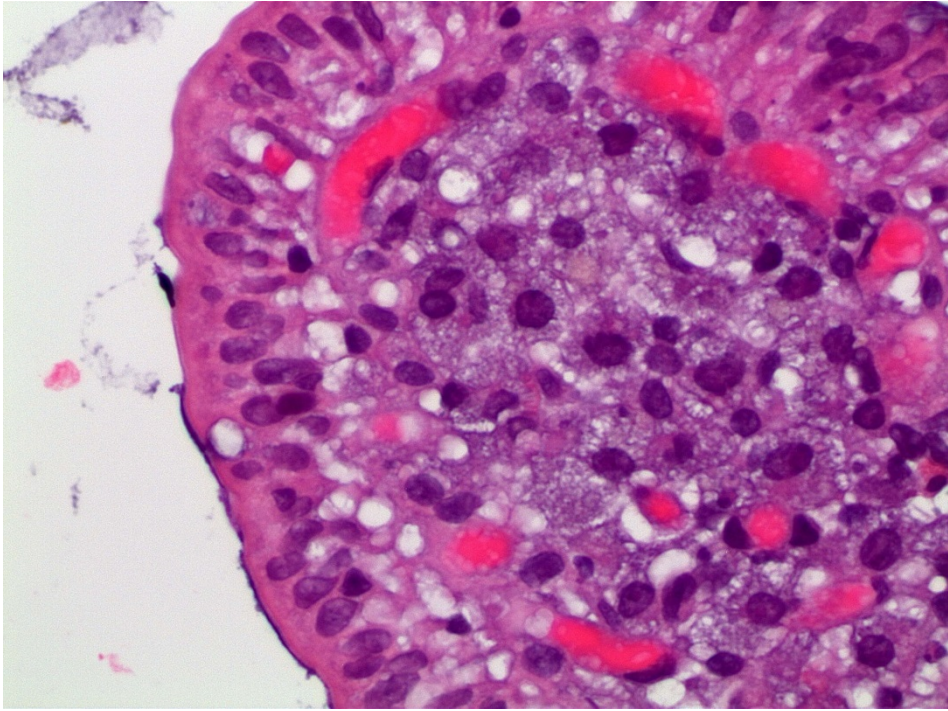


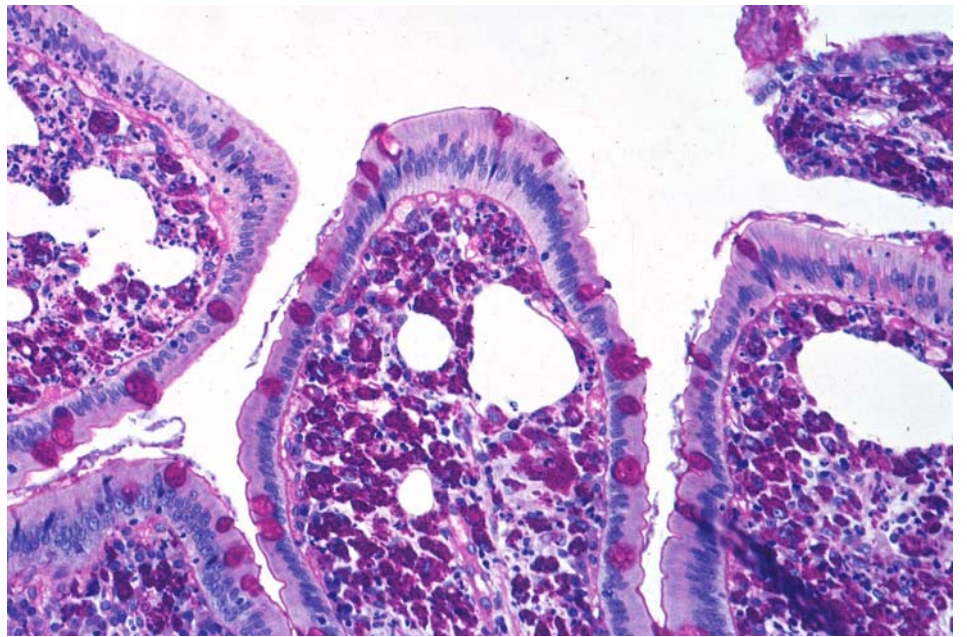
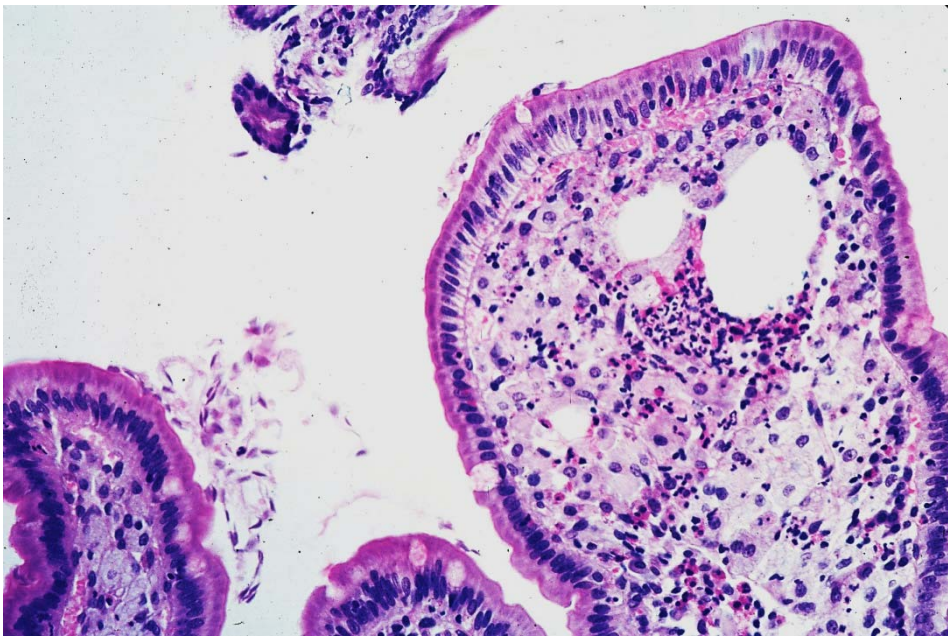
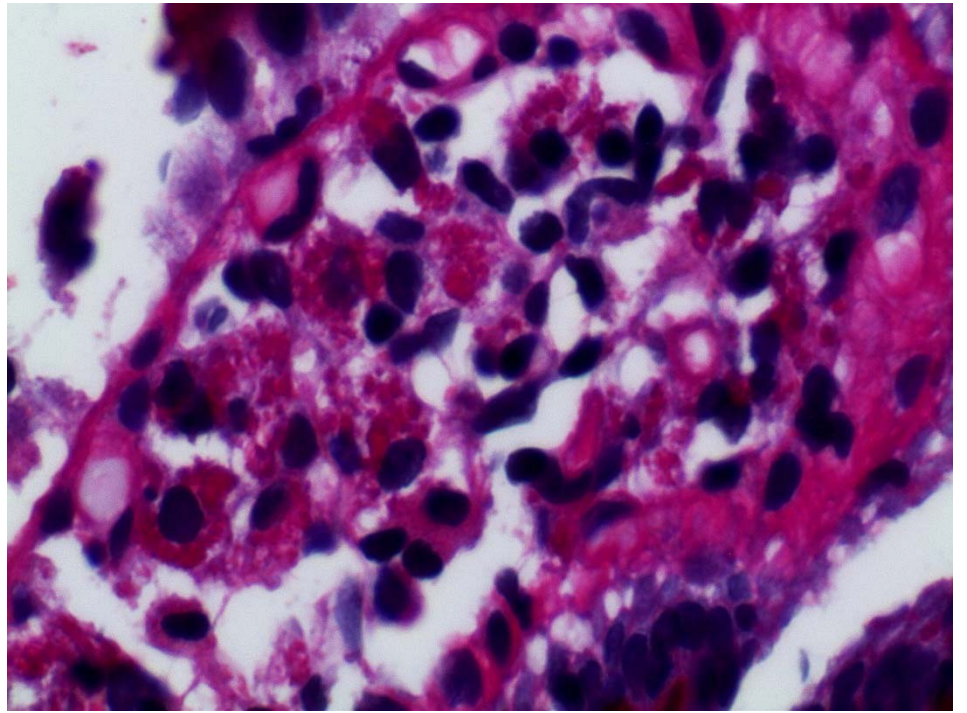
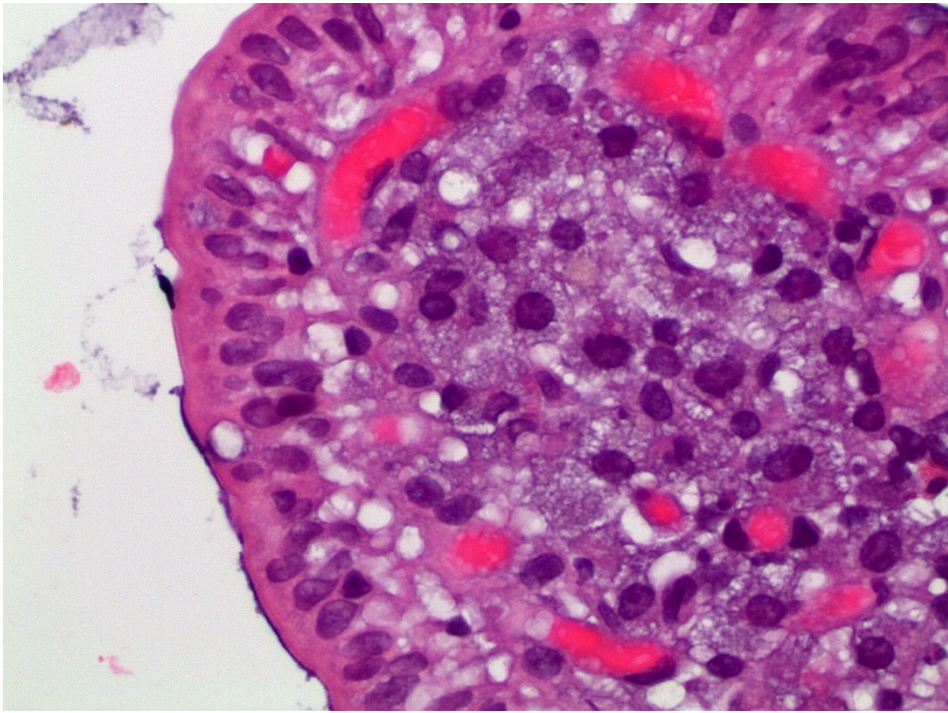


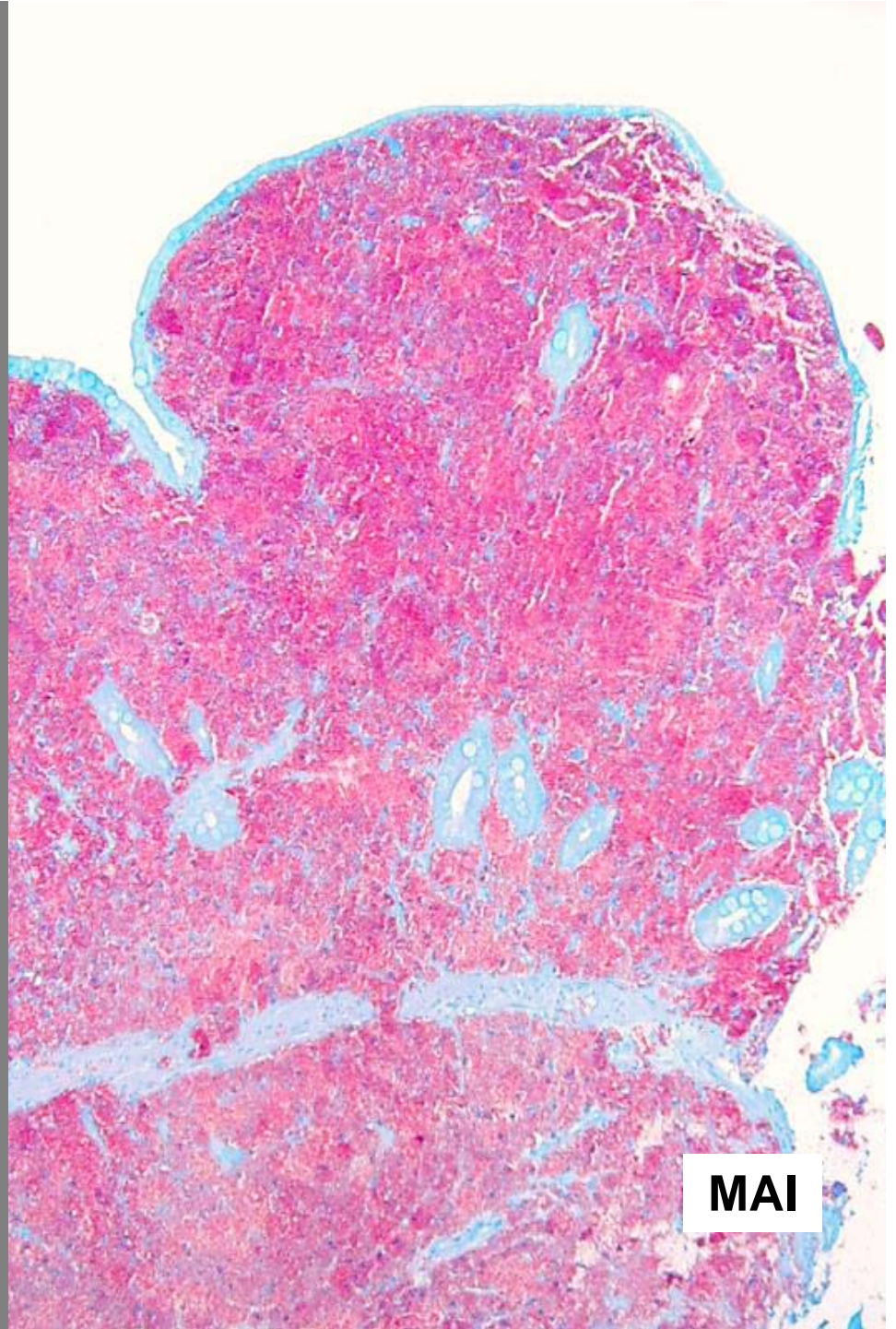
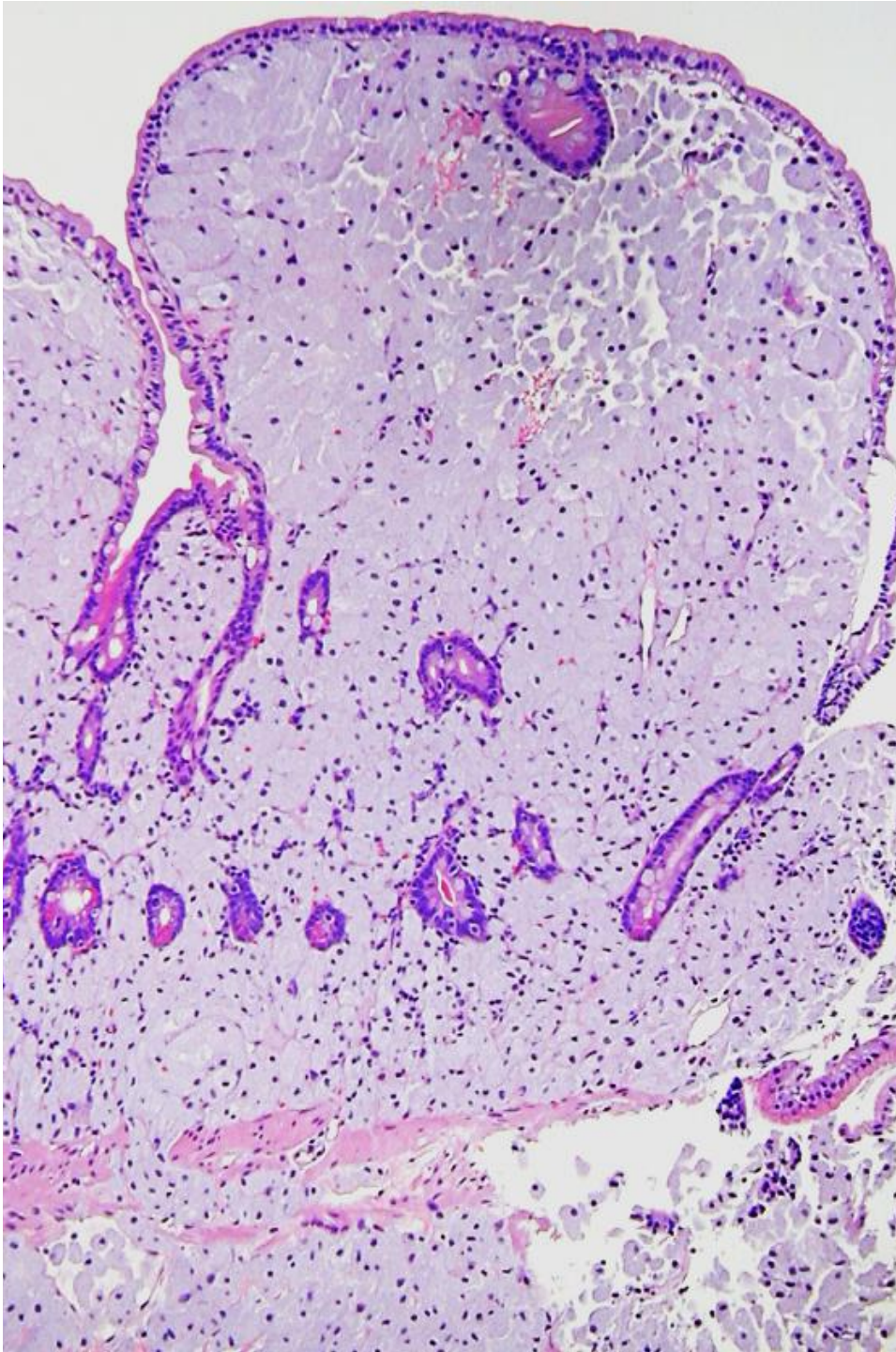
Whipple









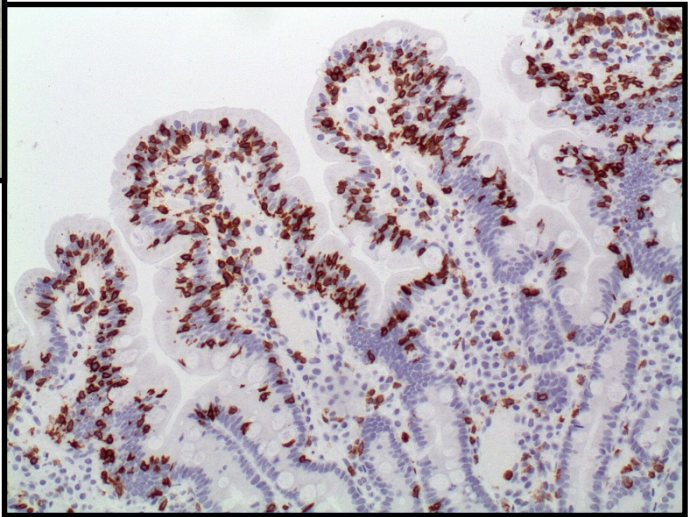
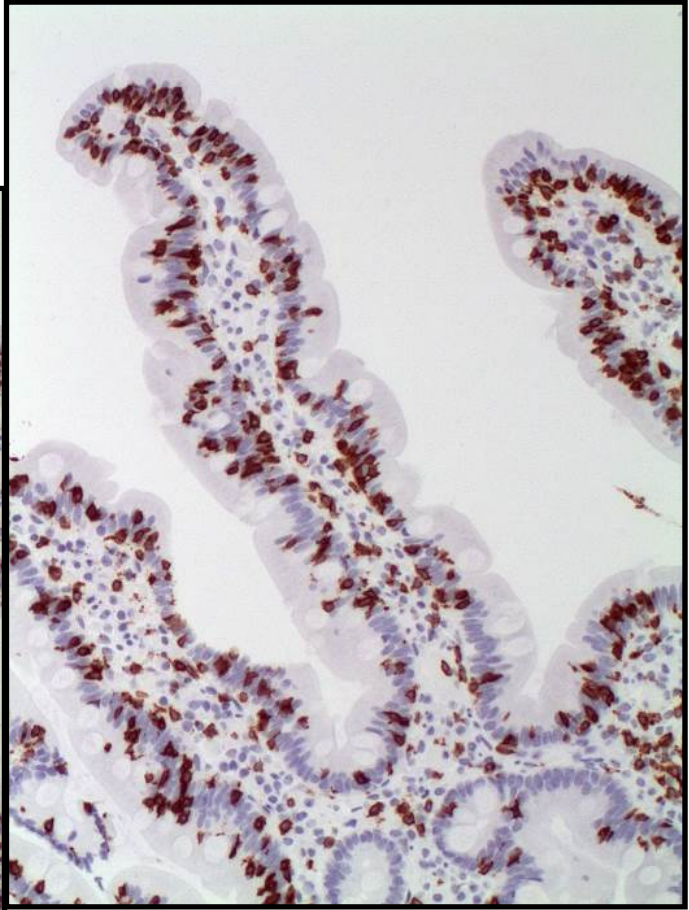
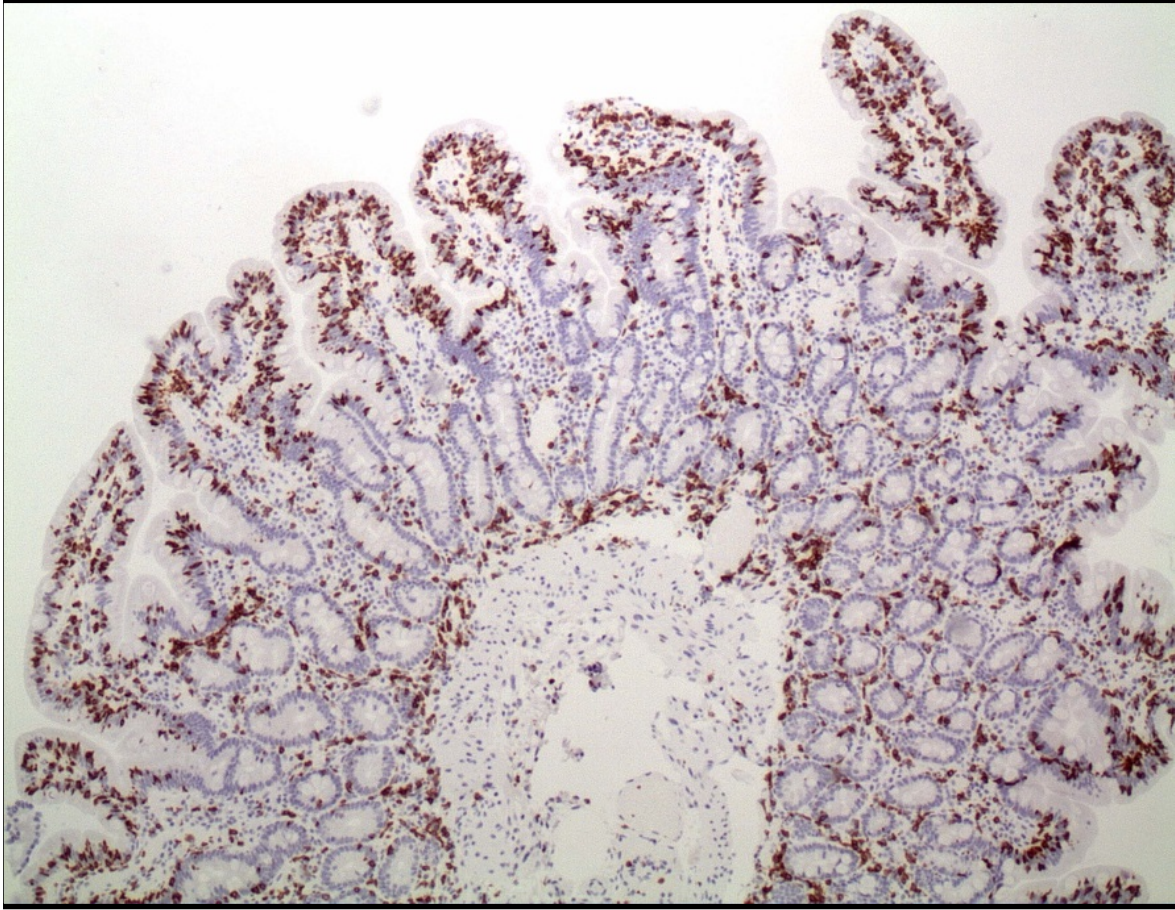


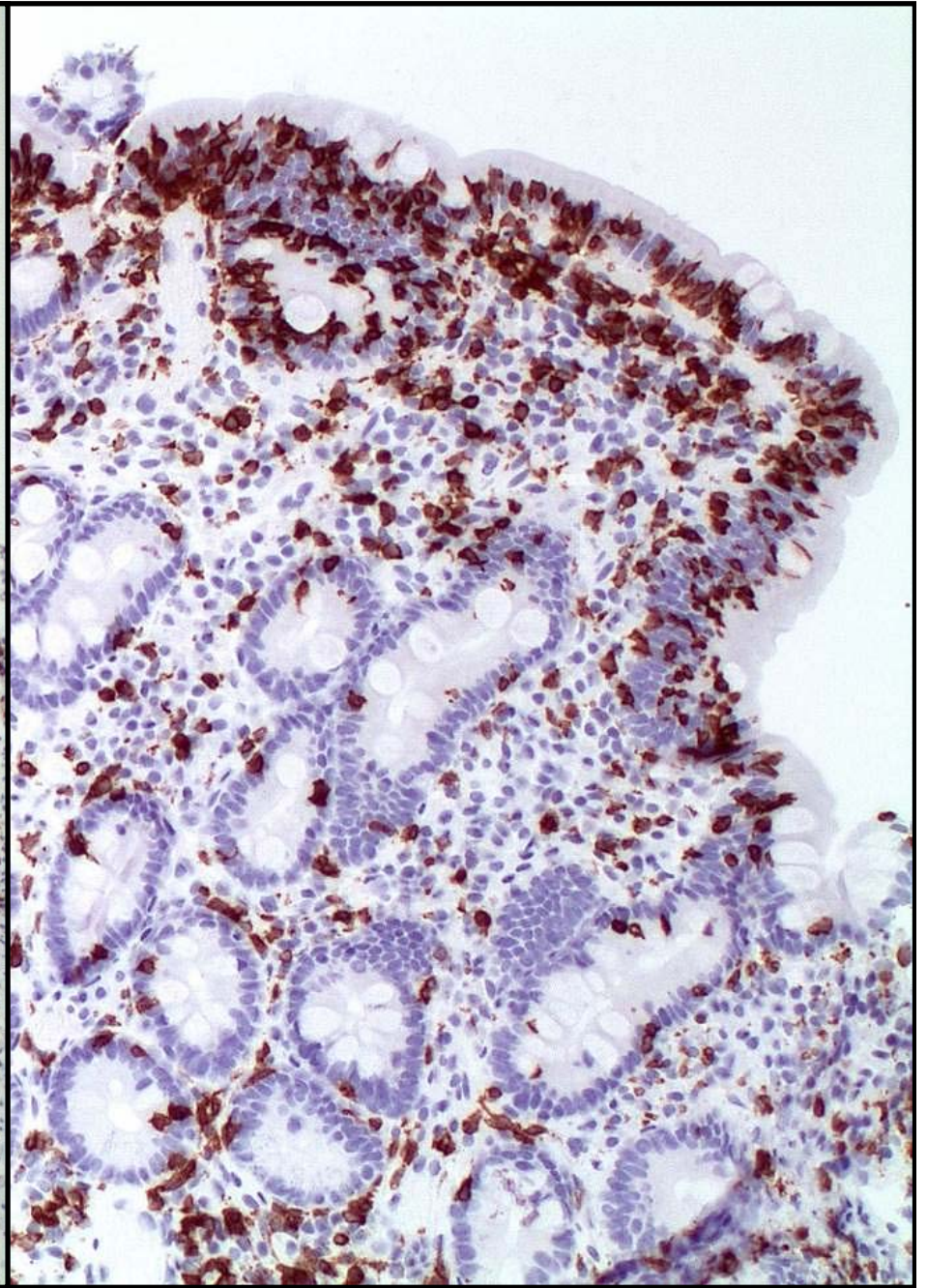
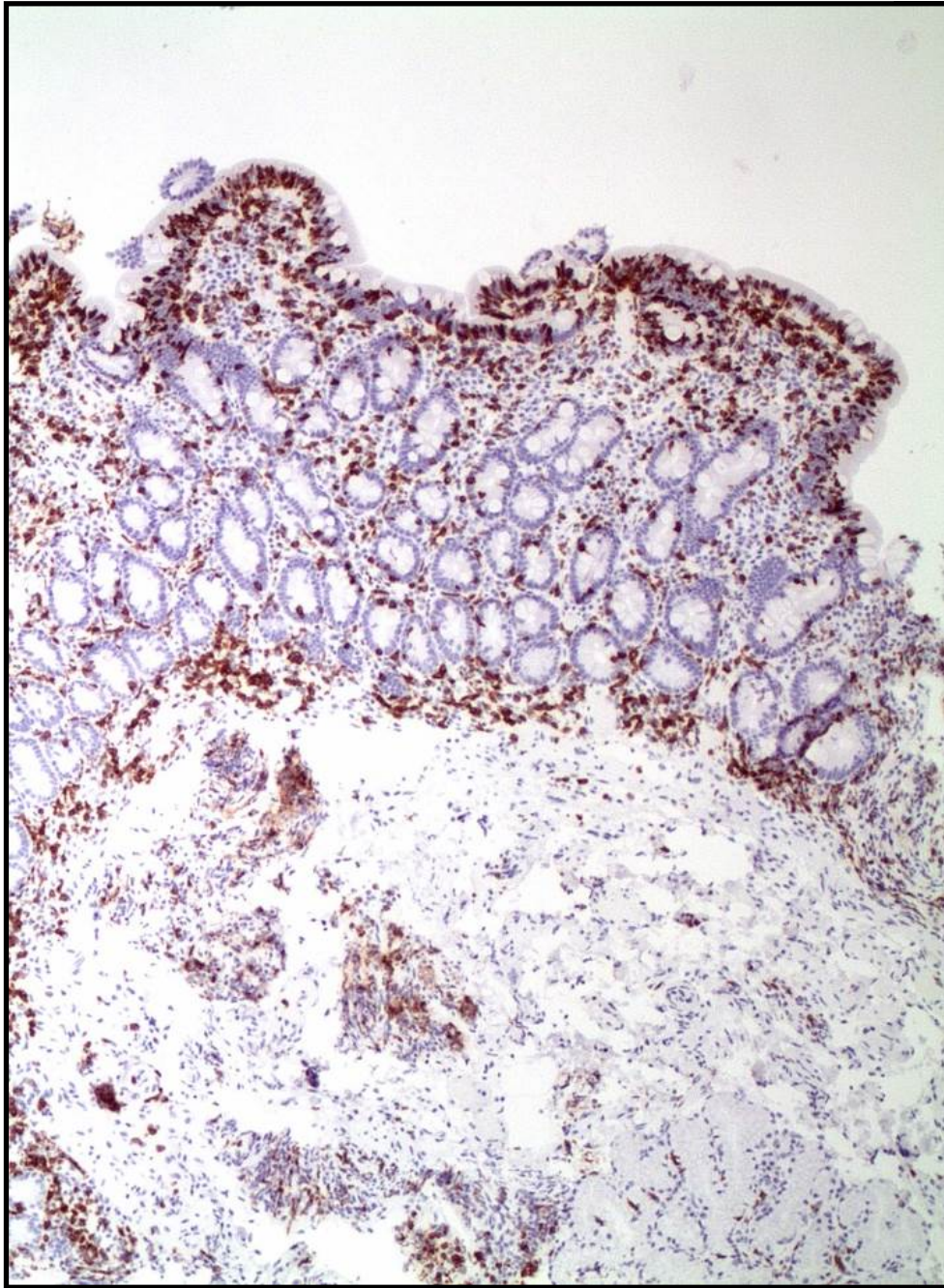
MAI

Malaltia Celíaca

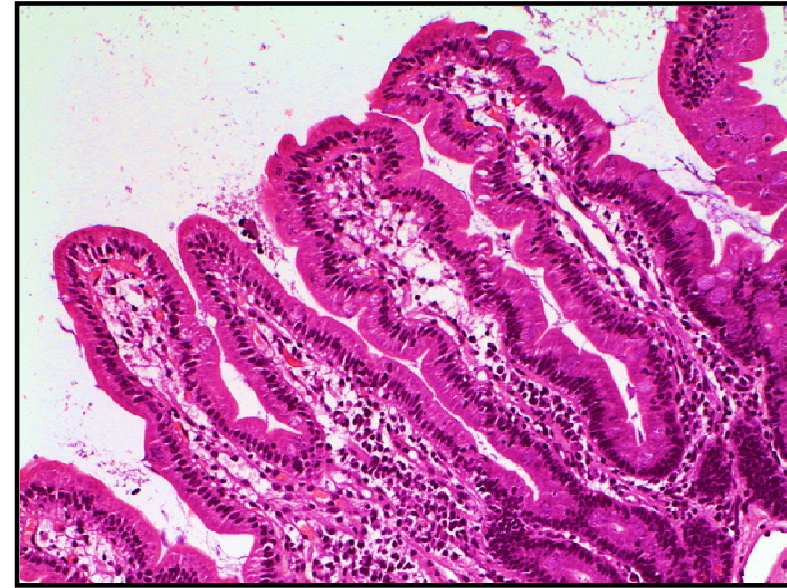
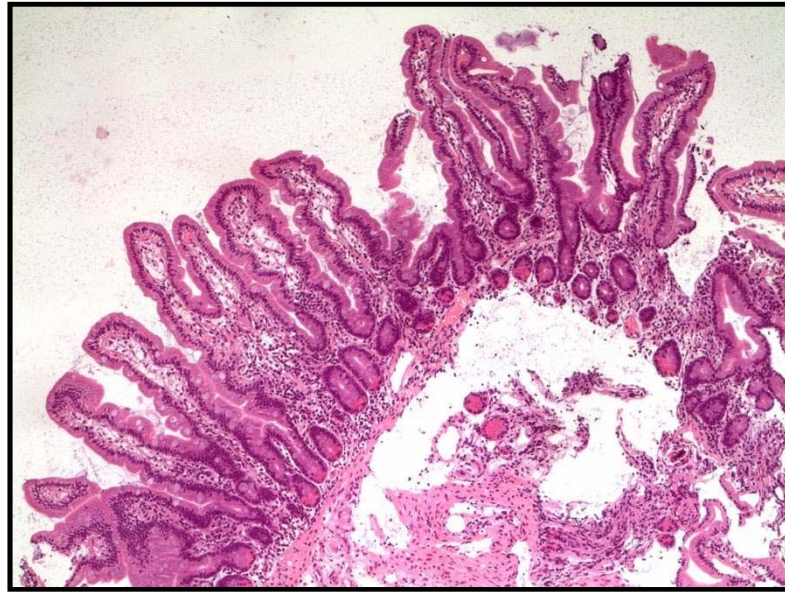
Quantes biòpsies? - On biopsiar?

- Biòpsia de budell prim: *Gold Standard* del diagnòstic de malaltia celíaca
- Distribució irregular, heterogènia
- 4-6 biòpsies duodenals, 2 del bulb
- Dany mucosa budell prim te gradient proximal a distal
- Curació del budell prim en direcció distal a proximal





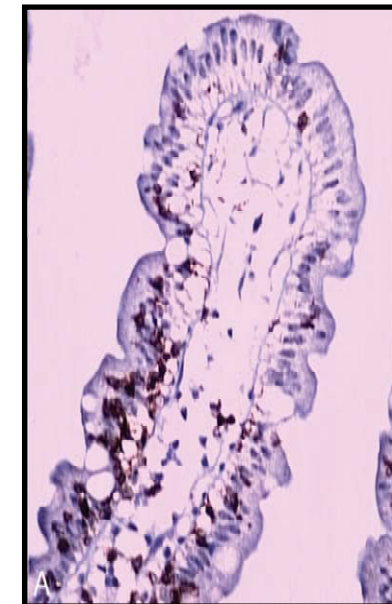
Duodè Normal – Limfòcits intraepitelials (LIEs)



Limfòcits Intraepitelials:

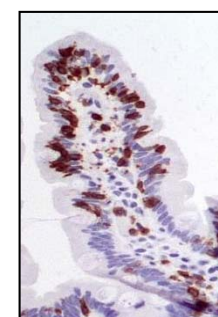
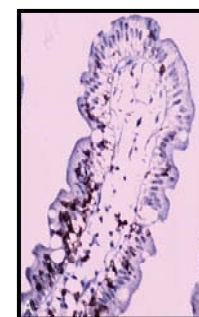
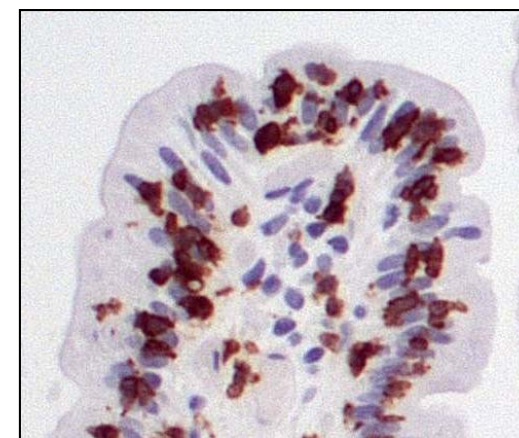
“patró decrescendo”

- HE \leq 20 LIE/100 enterocits (ratio 1:5)
- CD3: \leq 25 LIEs/100 enterocits (ratio 1:4)
- LT citotòxics CD8+ receptor T superfície $\alpha\beta$



Contar o no contar limfòcits intraepitelials?

- HE: ≤ 20 LIE/100 enteròcits (ratio 1:5)
- CD3: ≤ 25 LIE/100 enteròcits (ratio 1:4)
- “Mètode puntes vellositats”
 - 5 vellositats ben orientades (punta=20 enteròcits)
 - Normal: <5 LIE/20 enteròcits
 - Augment LIE: > 6 LIE/20 enteròcits
 - Suggeriu d’ESG: 6 a 12 LIEs/20 enteròcits
- Pèrdua del patró “decrescendo” normal



Malaltia Celíaca - Definició



Malaltia Celíaca = esprue celíaca = esprue no tropical
= enteropatia induïda pel gluten = enteropatia sensible
al gluten (ESG)

Alteració immuno-mediada caracteritzada per inflamació crònica del budell prim, amb presència de manifestacions sistèmiques, que es presenta en persones amb predisposició genètica, al consumir alguns cereals, inclòs el blat

Patogènesi

- Susceptibilitat genètica associada als antígens leucocitaris humans:
 - 95% al.lel HLA-DQ2. Heterodímers DQA1*0501; DQB1*0201
 - 5%, al.lel HLA-DQ8. Heterodímers DQA1*0201; DQB1*0302
- Resposta immune mediada per LT i LB autoreactius que produeixen auto-anticossos contra gliadina, endomisi, o transglutaminasa tissular

Epidemiologia

- Adults i nens
- 2-3 :1
- Prevalència 0,5-1% a Europa i EE.UU



Celiaquia - Ventall Clínic

- Simptomatologia – longitud del budell afectat, no severitat de lesió mucosa
- Presentació clínica:
 - Malabsorció, pèrdua pes, diarrea, esteatorrea
 - Anèmia per dèficit de folat o ferro
 - Flatulència, deposicions toves, diarrees episòdiques
 - Alteracions neurològiques, osteoporosi
 - 50% dèficit vit K, D, proteïnes, ↑enzims hepàtics
 - Diagnòstic de síndrome de colon irritable
- Nens: ↓pes (40% < centil 10) i creixement (25%)
- Adults: ↓alçada, retràs puberal, dèficit ferro, anèmia megalobàstica, raquitisme

Celíaquia - Ventall Clínic

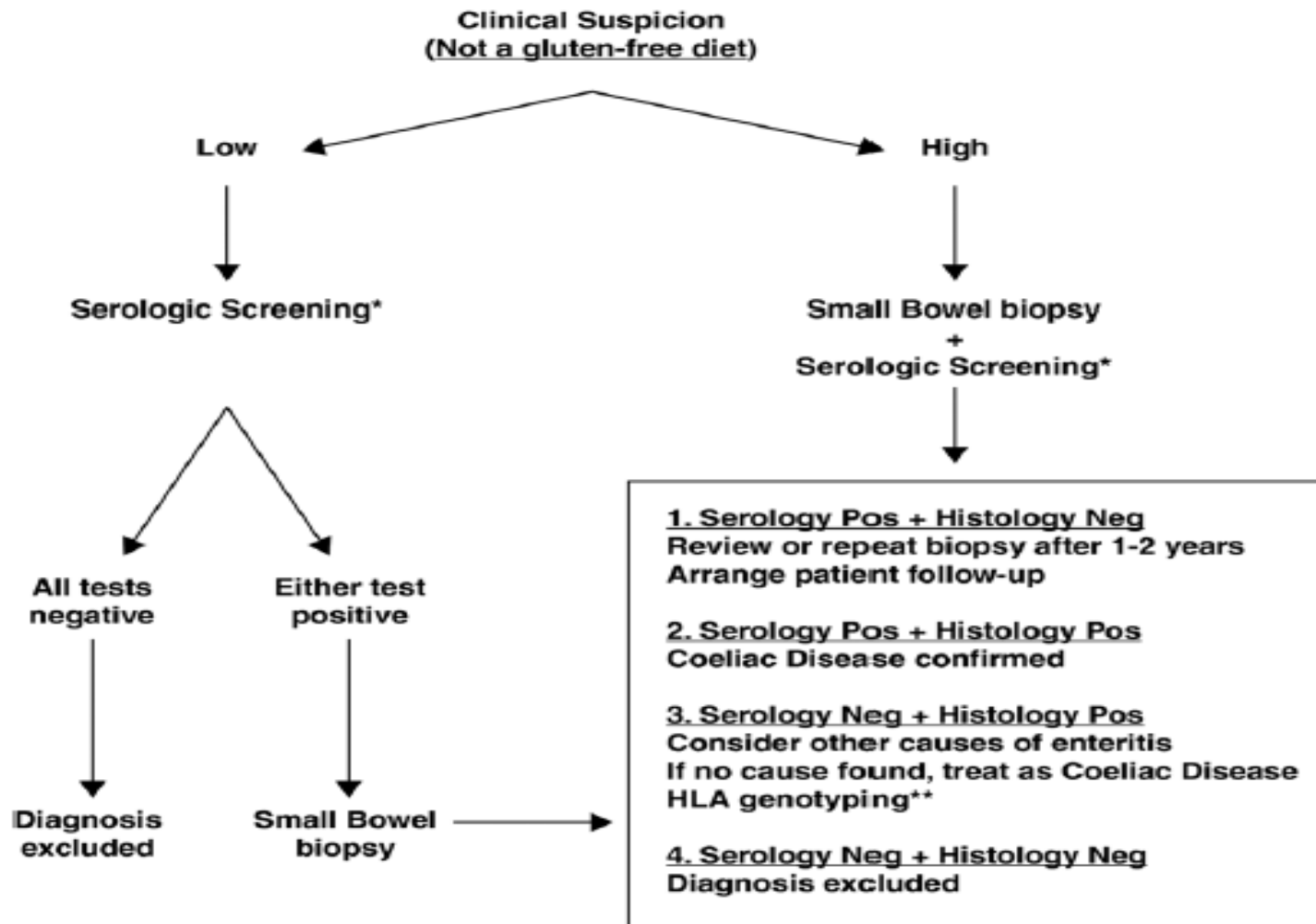
- Altres alteracions autoimmunes
 - Diabetes mellitus I
 - Tiroiditis autoimmune
 - Malaltia d'Addison
 - Hepatitis autoimmune
 - Cirrosi Biliar Primària
 - Colangitis esclerosant primària
 - Dèficit d'Immunoglobina A
- Alta prevalència en alteracions genètiques
 - Síndrome Down
 - Síndrome Turner
- Risc a llarg plaç: malaltia celíaca refractària
 - Limfoma / carcinomes gastrointestinals
 - Dermatitis herpetiforme
 - Osteopatia
 - Alteracions endocrines, infertilitat, cardiomiopatia

Subtipus de sensibilitat al gluten

- **Forma Clàssica:** Alteracions gastrointestinals
Diagnòstic fàcil
- **Forma Silent:** Asimptomàtica, amb serologia HLA- DQ2/DQ8 positiva i alteracions mucoses
- **Forma Latent:** Asimptomàtica. Serologia positiva. Sense atròfia vellositària o LIÈ. Propens a desenvolupar celiaquia. Difícil diagnòstic
- **Forma Potencial:** Predisposició genètica (familiars de primer grau), alteracions immunològiques, vellositats normals
- **Forma Refractària:** No responen a dieta sense gluten. Mal pronòstic, desenvolupen infeccions i limfoma intestinal



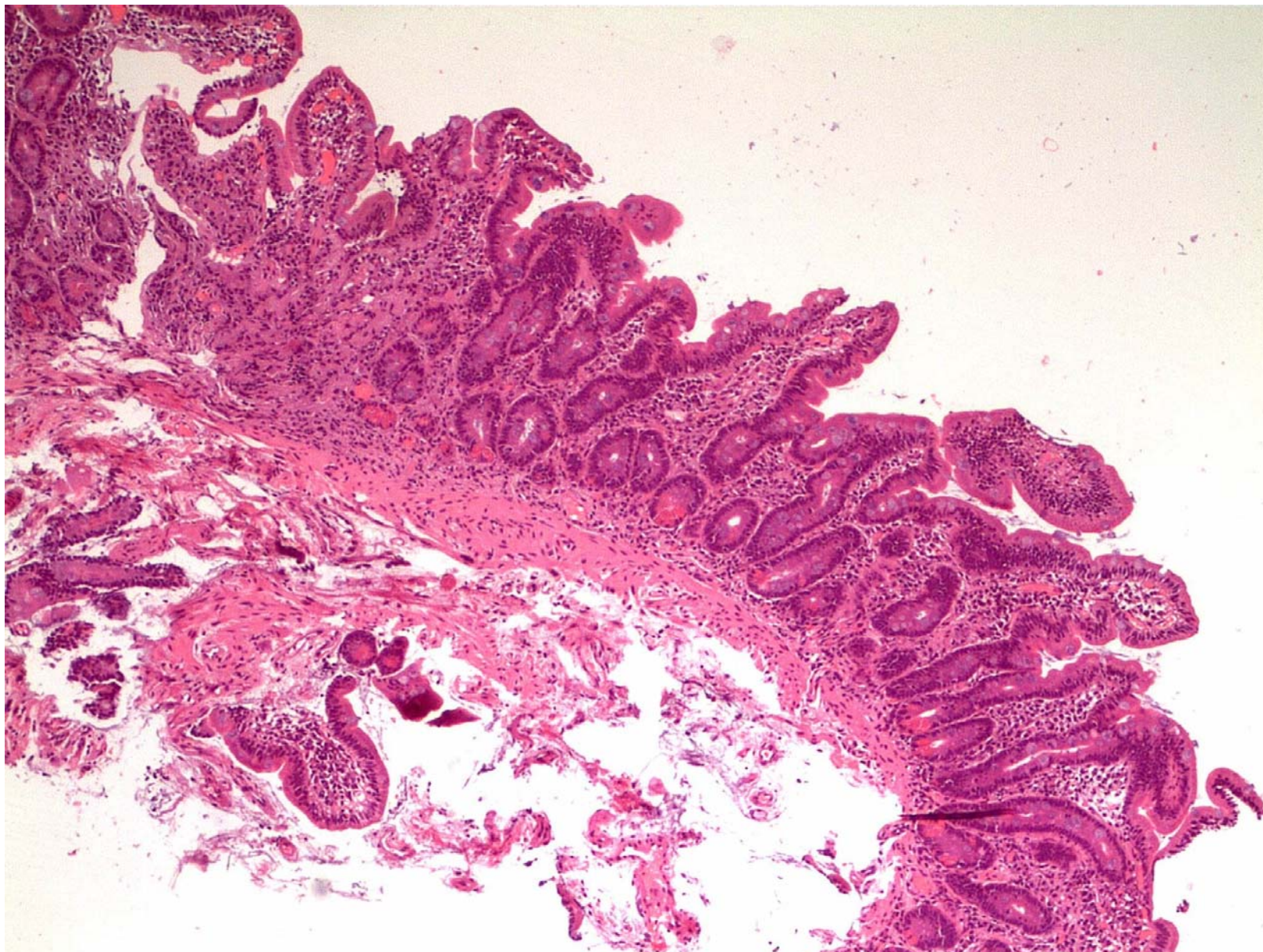
Celiac Disease - Diagnostic

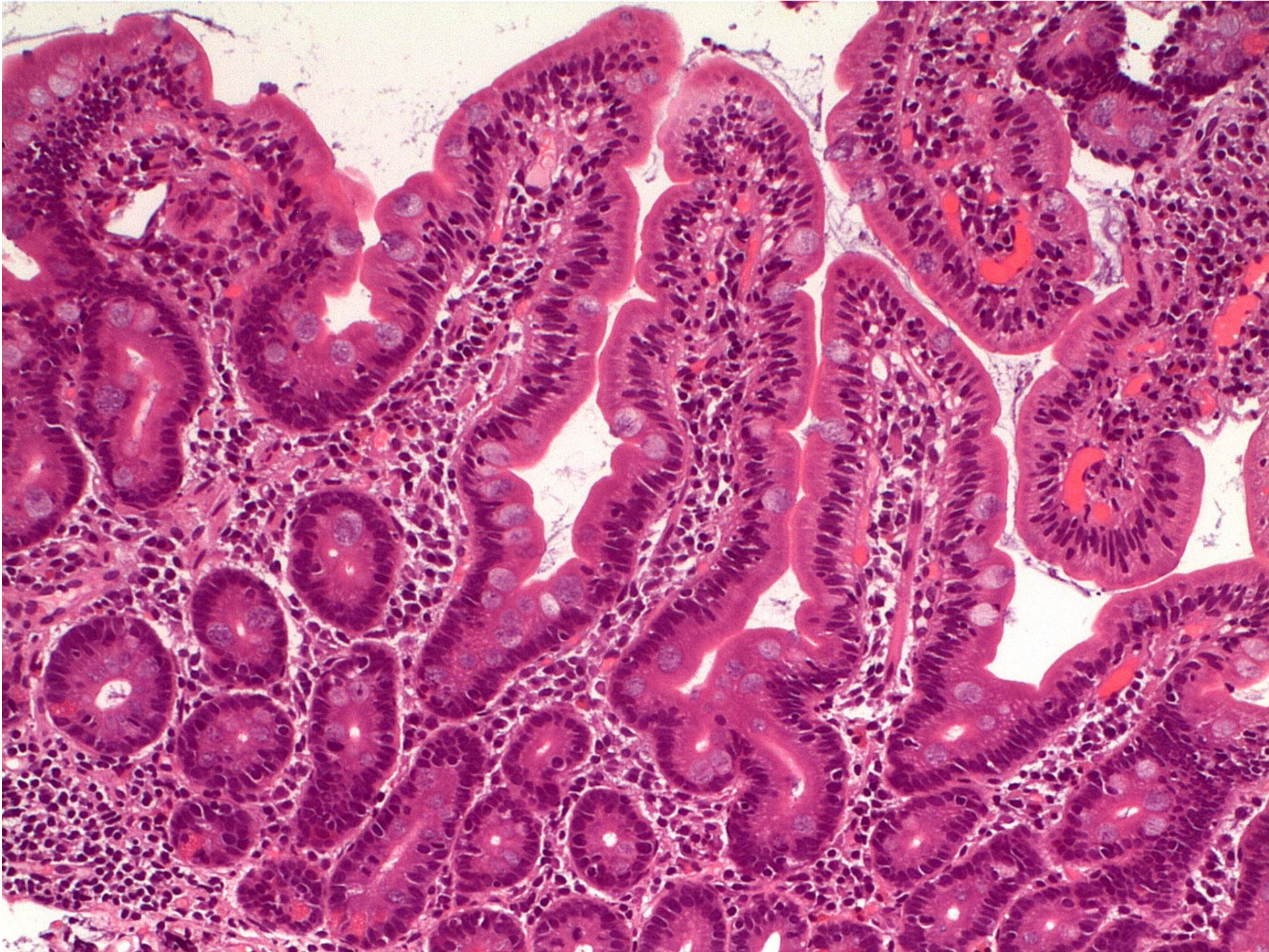


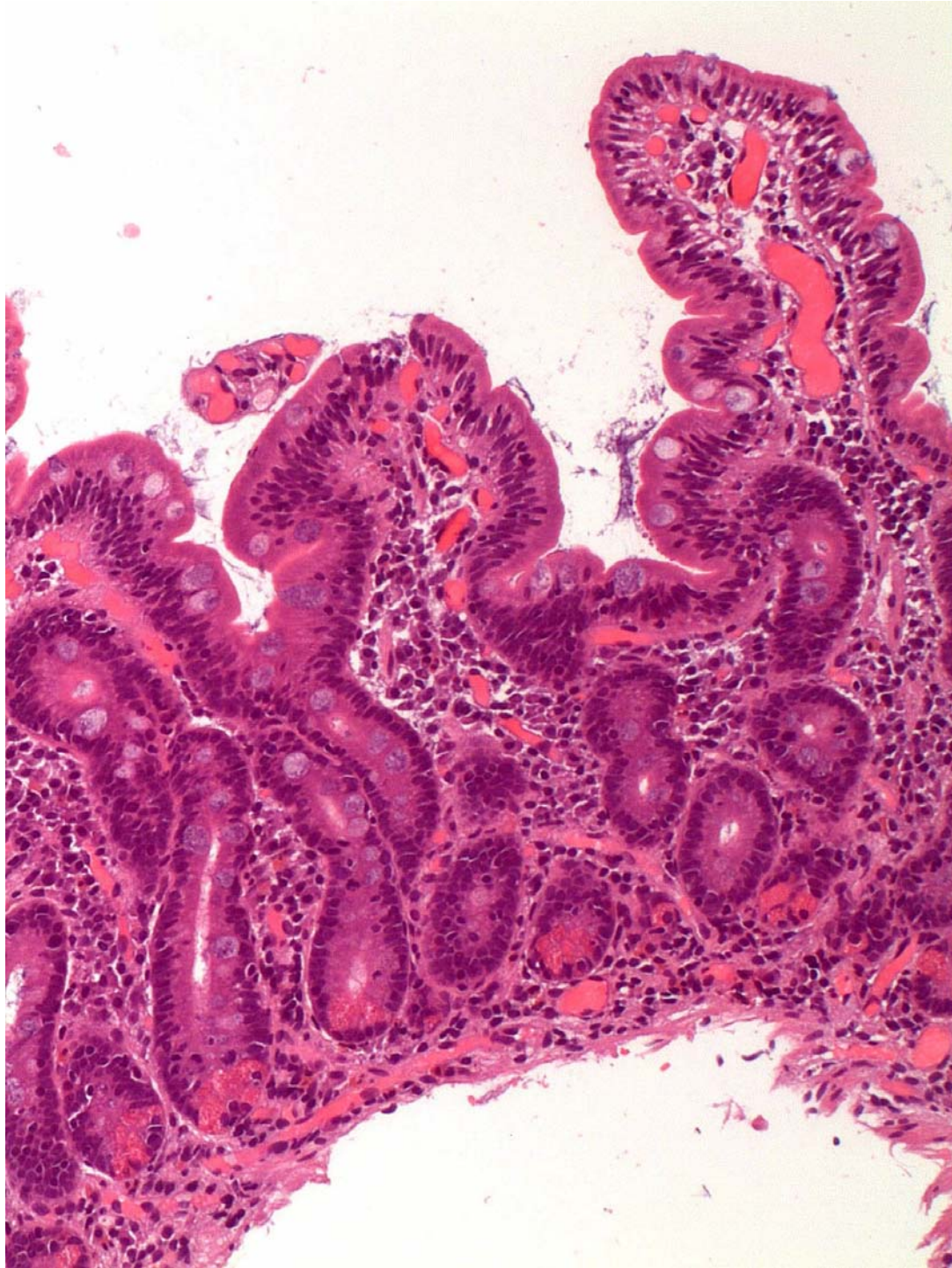
* IgA tissue transglutaminase or endomysial antibody
DGP IgG antibodies

** Absence of alleles encoding DQ2, DQ8 make Celiac Disease unlikely

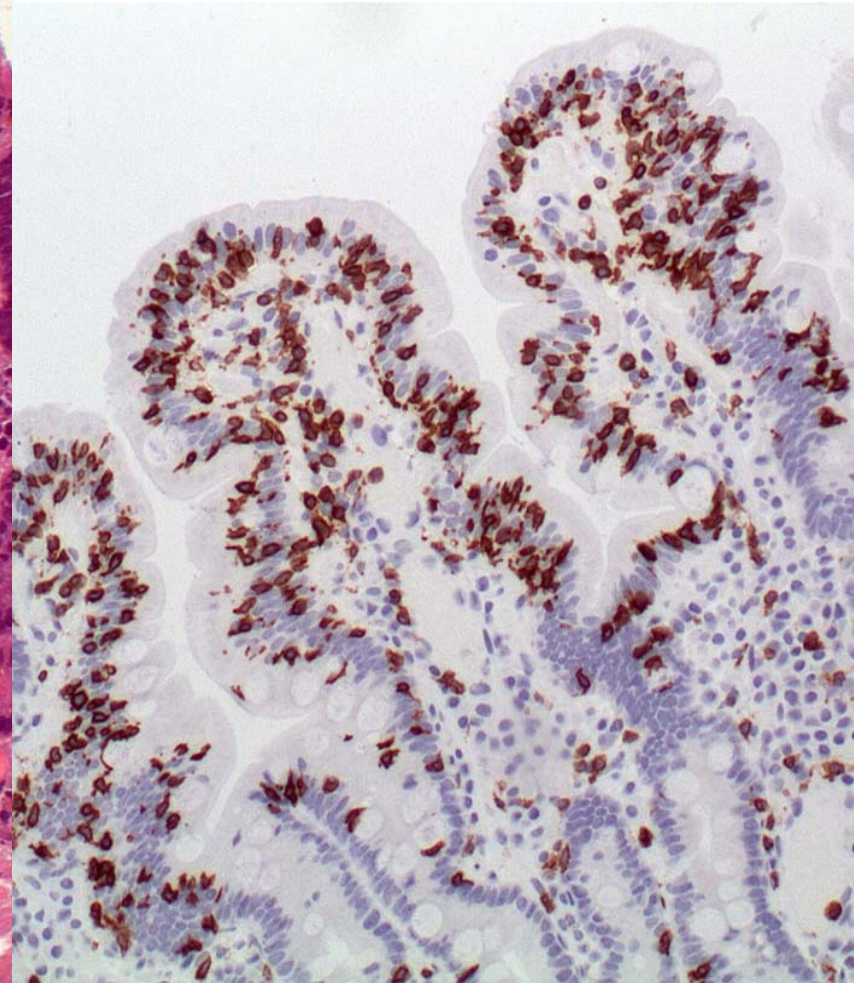
Biòpsia Duodenal

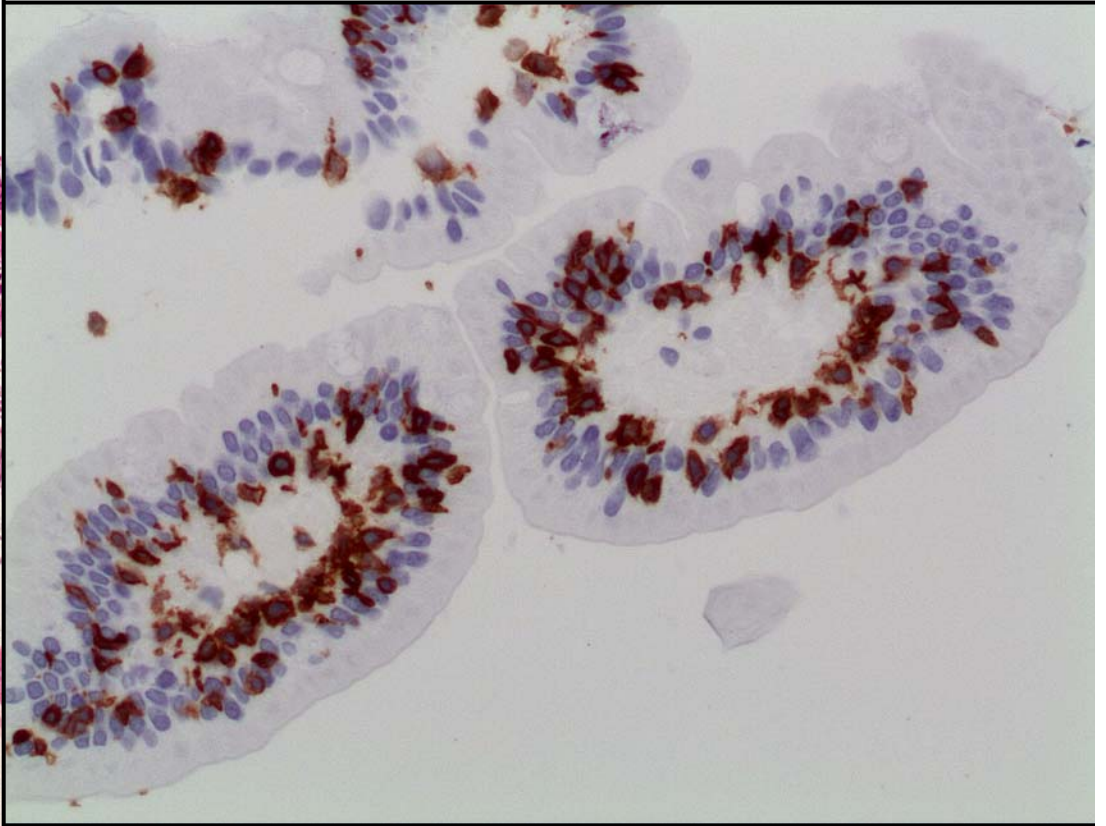
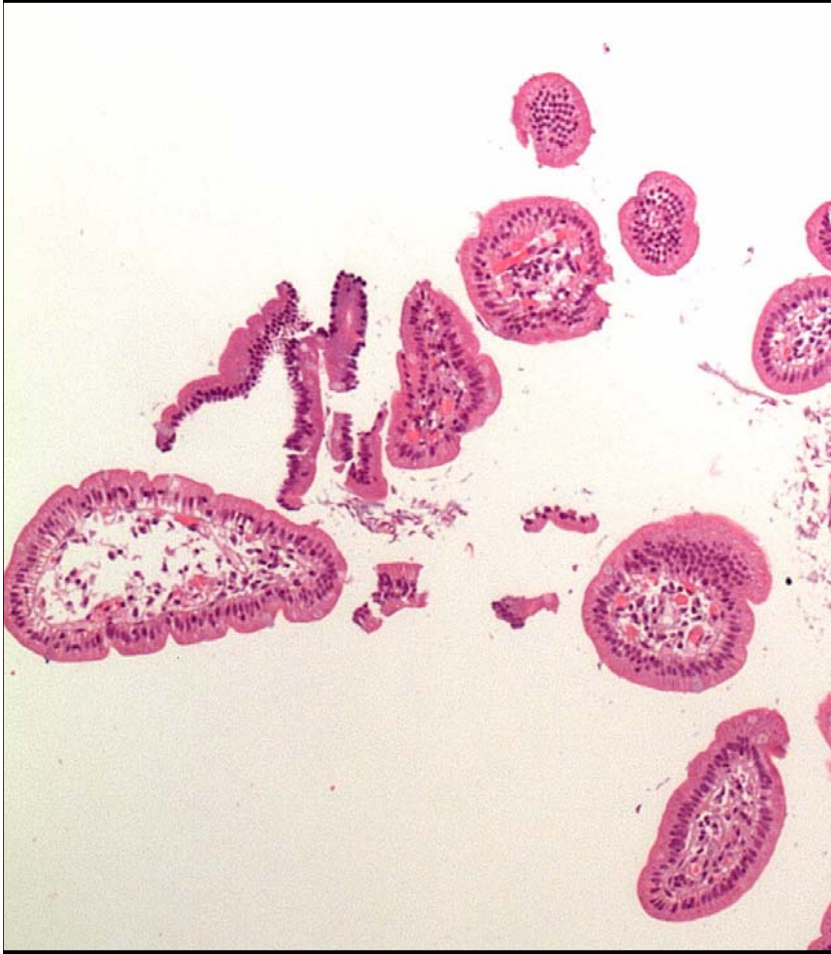


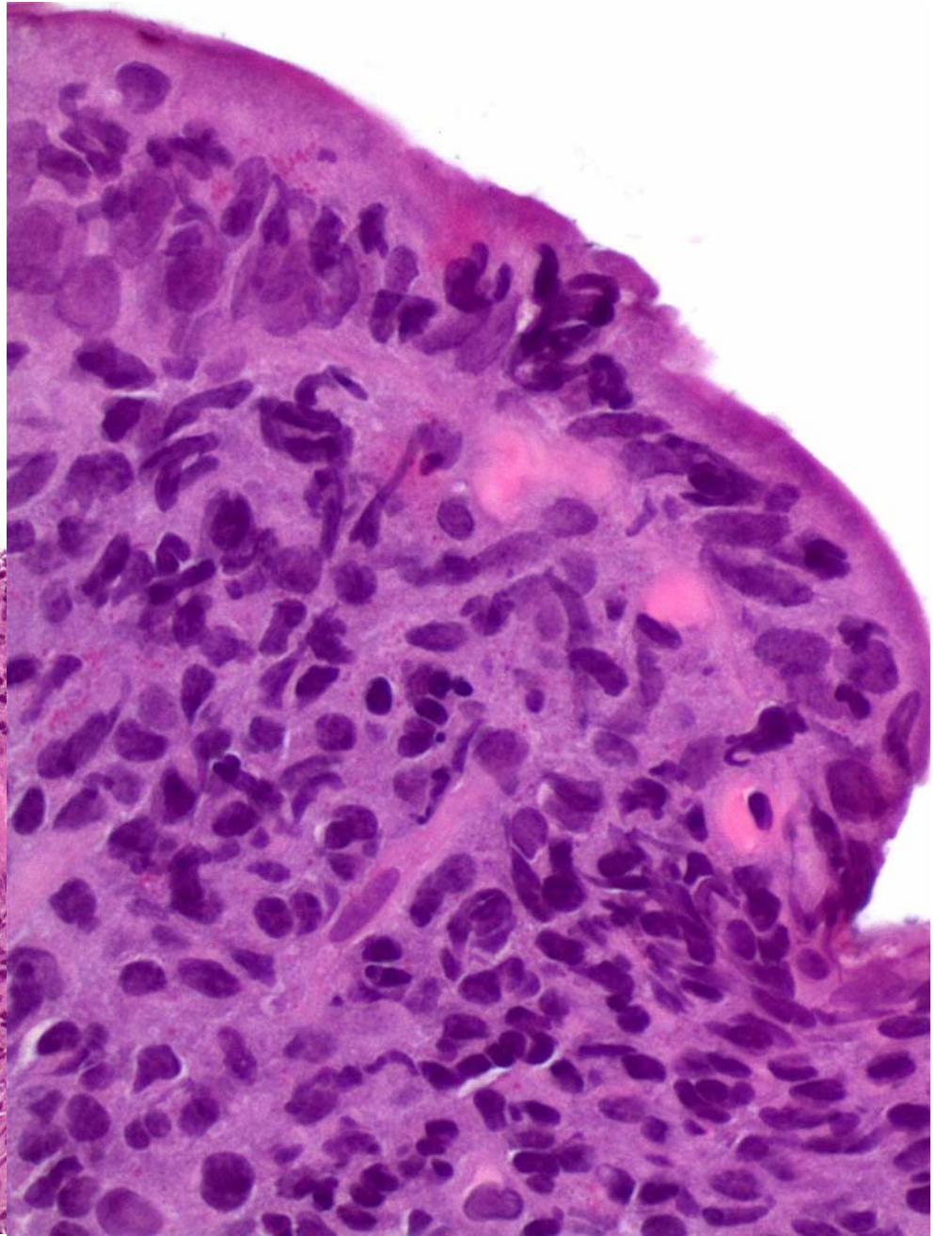
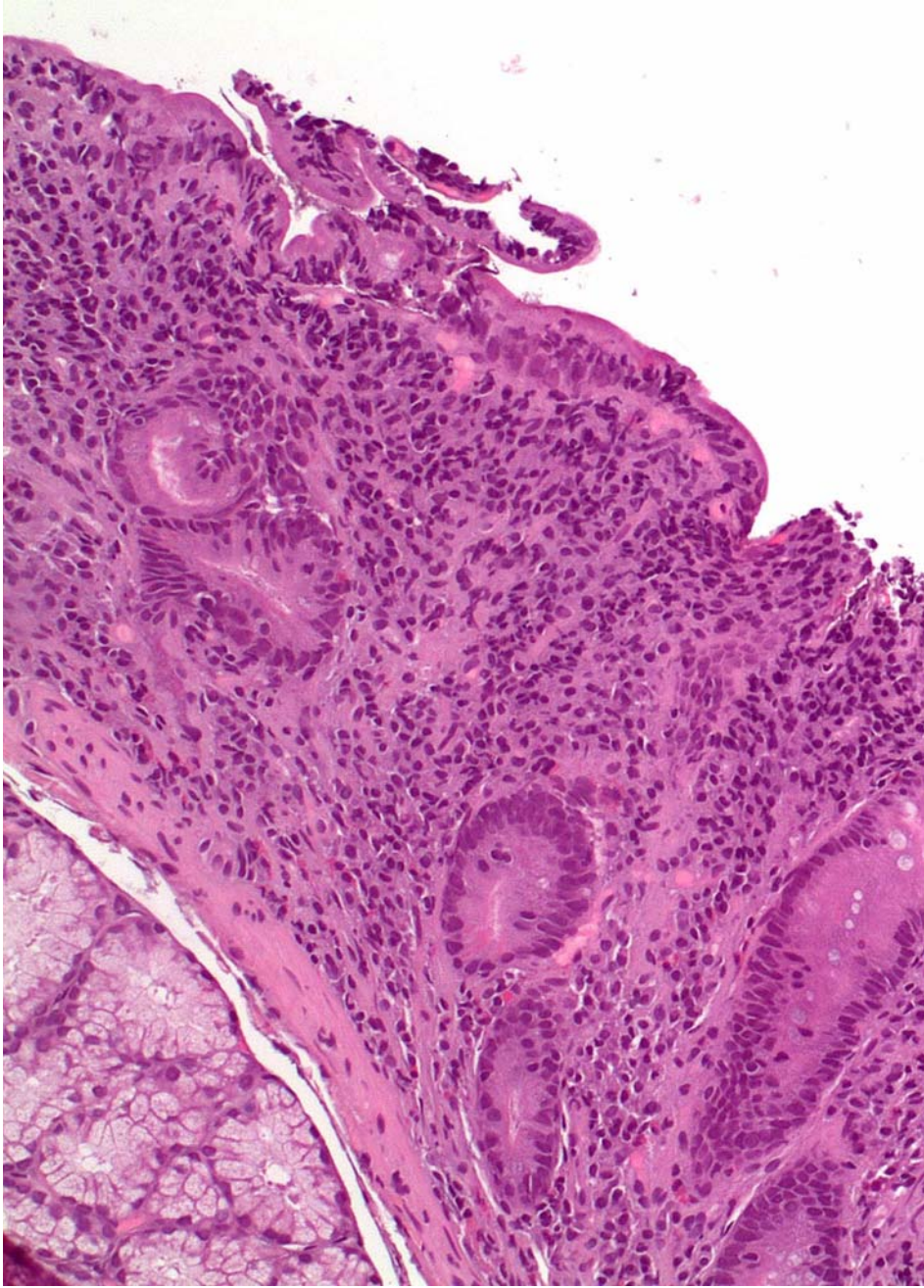




Celiaquia \uparrow CD3+/CD4-/CD8-
TCR T $\gamma\delta$ 15-30%
(5% mucosa normal)
"patr3 crescendo"

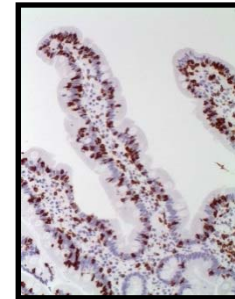






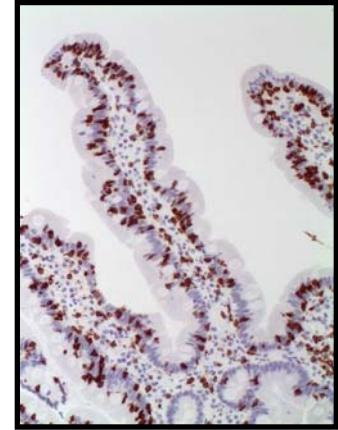
Tests Serològics

- Anticossos classe IgA contra
 - Transglutaminasa tissular (tTG)) *més sensible
 - endomisi (EMA) *més específica
- La presència i títols d'ambdós, tTG i EMA es correlacionen amb el grau de dany mucós
- Celiàquia seronegativa: 15% no descarta ESG
 - Serologia negativa
 - Lesió histològica mínima – LIE, però...
 - Anticossos contra pèptids deamidats de gliadina (DGP)
 - Detecció de dipòsits immunes mucosos de tTG
 - Nombre i patró de LIEs a puntes vellositats, augment LT $\gamma\delta$
- Tests serològics apoen el diagnòstic, útils en detecció adherència a dieta sense gluten i en seguiment

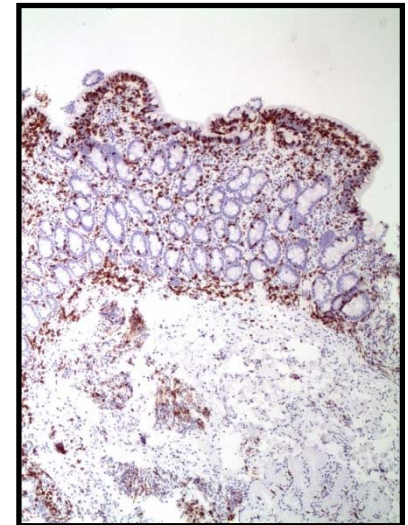


No consens en tractament

- Pacients amb LIE + arquitectura mucosa preservada (lesions Marsh I)



- Alteracions arquitecturals severes + serologia negativa per a M.Celíaca (malaltia celíaca seronegativa)



Celiaquia - Seronegativa

- Repte clínic
- Serologia negativa tTGA i gliadina
- Integració criteris clínics, genètics, i histològics
- Arquitectura vellositària normal amb LIE o lleu atròfia
- Anticossos contra DGP (pèptids diamidats de gliadina), 99% específics
- Dipòsits immunològics a làmina pròpia IgA tTGA, ↑ sensibles
- Nombre i patró de LIEs, i ↑LT $\gamma\delta$



Antiga i noves classificacions de la malaltia celíaca

GSE classification – Marsh-Oberhuber

Marsh Mn. Gluten major histocompatibility and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensibility (celiac sprue). Gastroenterology 1992;102:330-54

Tipo histologico	Linfocitos intraepiteliales	Criptas glandulares	vellosidades	
0	Normal (<40/100 ce)	Normal	Normal	Transgressió Tractat
I Lesió Infiltrativa	augmentado	Normal	Normal	Latent Asimptomàtics
II Lesió Hiperplàsica	augmentado	Hiperplasia	Normal	Derm Herpet
IIIa Lesió Destructiva	augmentado	Hiperplasia	Atrofia parcial	
IIIb	augmentado	Hiperplasia	Atrofia subtotal	
IIIc	augmentado	Hiperplasia	Atrofia total	
IV Lesió Atròfica		Hipoplasia	Atrofia TOTAL	Refractari Limfoma T

.....

Coeliac disease

G R Corazza, V Villanacci

.....

Some considerations on the histological diagnosis

J Clin Pathol 2005;58:573–574.

Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease)

Controversies in Diagnosis and Classification

Arzu Ensari, MD, PhD

Arch Pathol Lab Med. 2010;134:826–836.

Enteropatia Sensible al Gluten

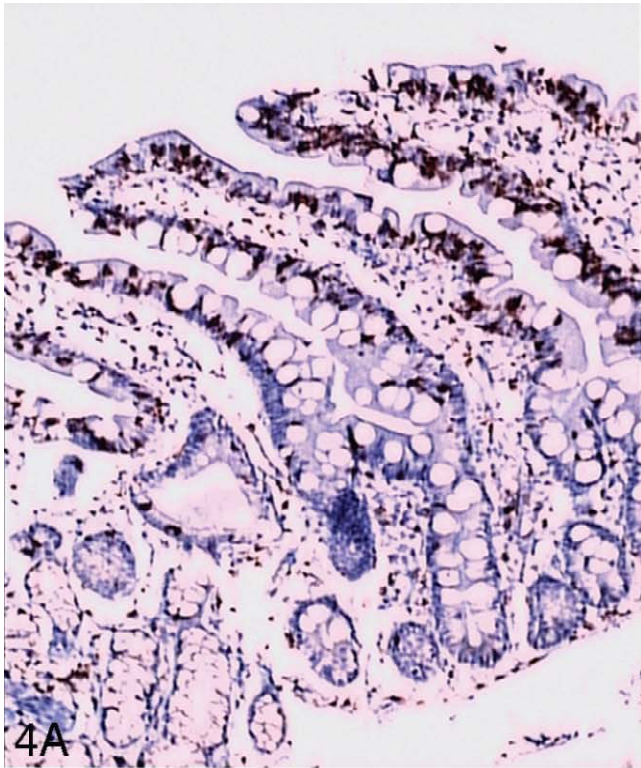
Classificació - Corazza

Table 1 The histological diagnosis of coeliac disease

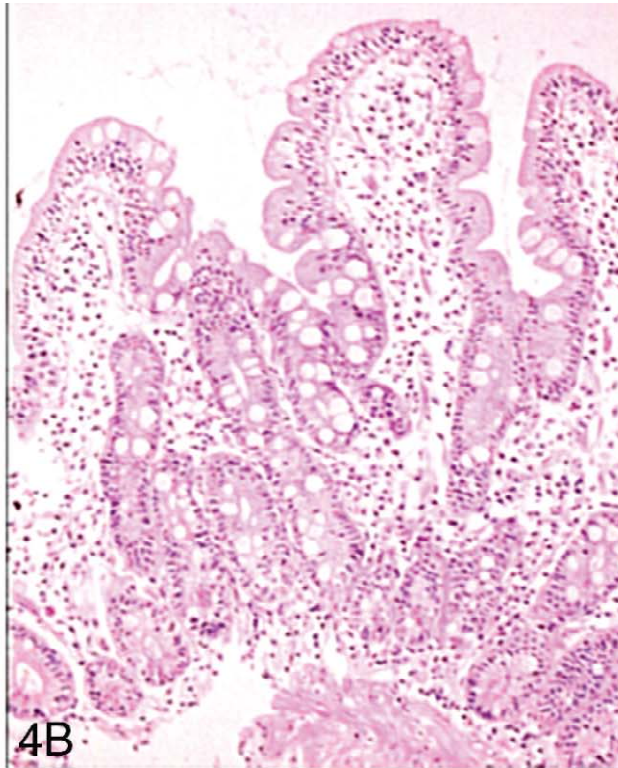
Marsh-Oberhuber classification		Proposed classification
Type 1	}	→ Grade A
Type 2		
Type 3a	}	→ Grade B1
Type 3b		
Type 3c	→	Grade B2
Type 4	→	Deleted

La “nova” versió d’una “antiga” classificació

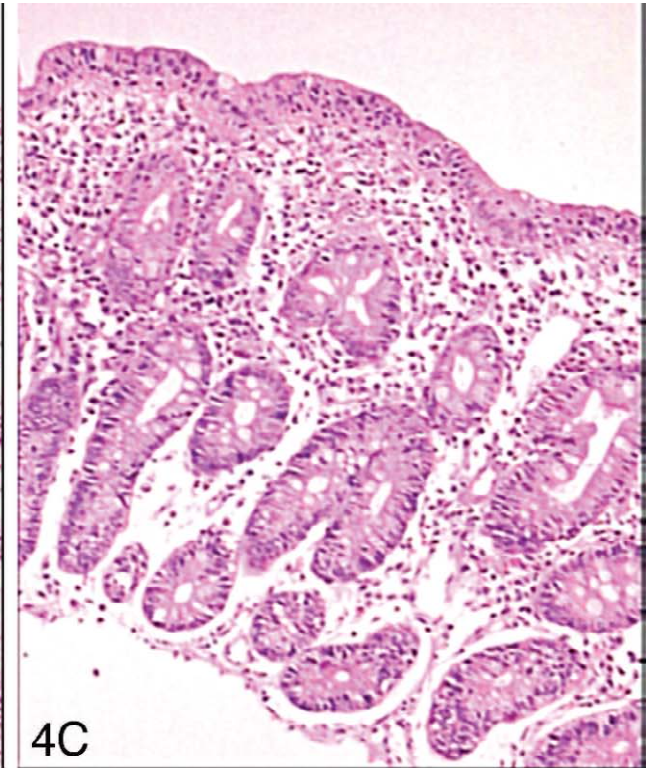
Marsh,⁵⁶ 1992	Oberhuber et al,⁵⁹ 1999	Corazza & Villanaci,⁸⁴ 2005	“New” Proposal
Type 1	Type 1	Grade A	Type 1
Type 2	Type 2	Grade A	Type 1
Type 3	Type 3A	Grade B1	Type 2
	Type 3B	Grade B1	Type 2
	Type 3C	Grade B2	Type 3
Type 4	Type 4	obsolete	obsolete



Tipus 1 o A



Tipus 2 o B1



Tipus 3 o B2

Causes of IELosis

IELosis	Villous Shortening/Flattening
HP-associated gastroduodenitis	Microvillus inclusion disease
Nongluten food hypersensitivity	Autoimmune enteropathy
Infections (<i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , etc)	Tropical sprue
Bacterial overgrowth	Refractory sprue
Drugs (primarily NSAIDs)	Collagenous sprue
IgA deficiency	Radiochemotherapy
Common variable immunodeficiency	Graft-versus-host disease
Crohn disease	Nutritional deficiencies
Small-bowel allograft rejection	EITCL

Abbreviations: EITCL, enteropathy-induced T-cell lymphoma; GSE, gluten-sensitive enteropathy; HP, *Helicobacter pylori*; IELosis, intraepithelial lymphocytosis; IgA, immunoglobulin A; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Major causes of villous atrophy in adults

Pathologic findings characteristic but not diagnostic

Celiac Disease *

Tropical Sprue *

Adult-onset autoimmune enteropathy

Hypogammaglobulinemia

Idiopathic AIDS enteropathy

Pathologic findings could be diagnostic

Eosinophilic gastroenteritis

Whipple disease

Abetalipoproteinemia

Intestinal lymphoma

Collagenous sprue

Tuberculosis

Giardiasis *

Crohn's disease

Pathologic findings are non-specific

Small-bowel bacterial overgrowth *

Infectious enteritis *

Parasitic infestation *

Severe malnutrition

Small-bowel ischemia

Causes of non-responsive Celiac Disease

Gluten contamination
Microscopic colitis
Bacterial overgrowth
Pancreatic insufficiency
Fructose/lactose intolerance
Irritable bowel syndrome
Refractory Celiac Disease
Other

Esprue Refractària

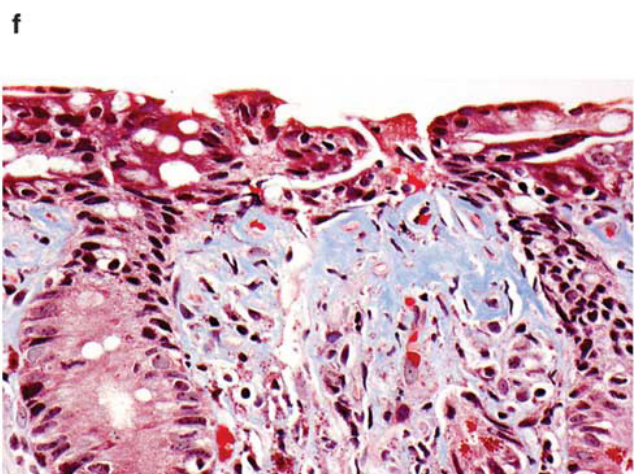
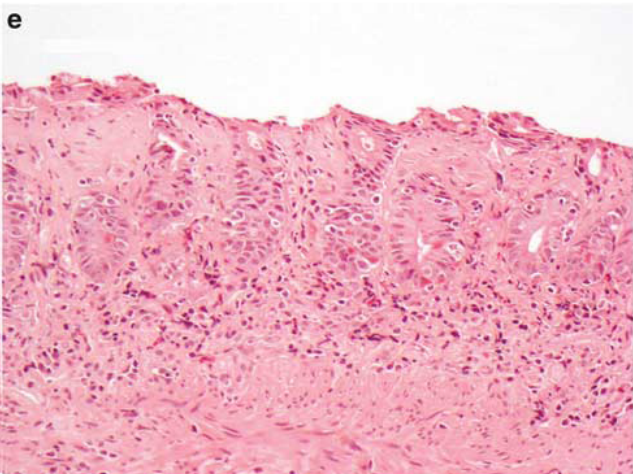
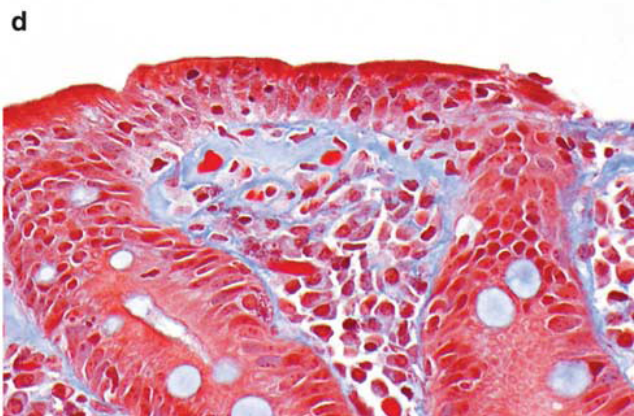
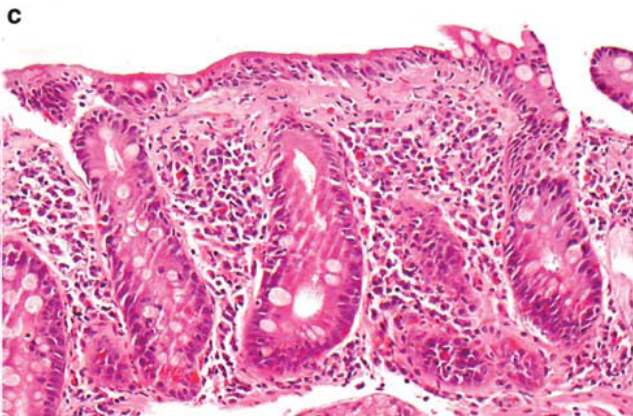
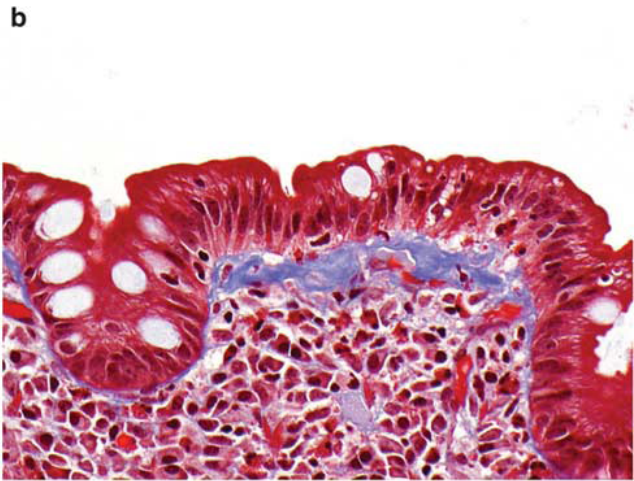
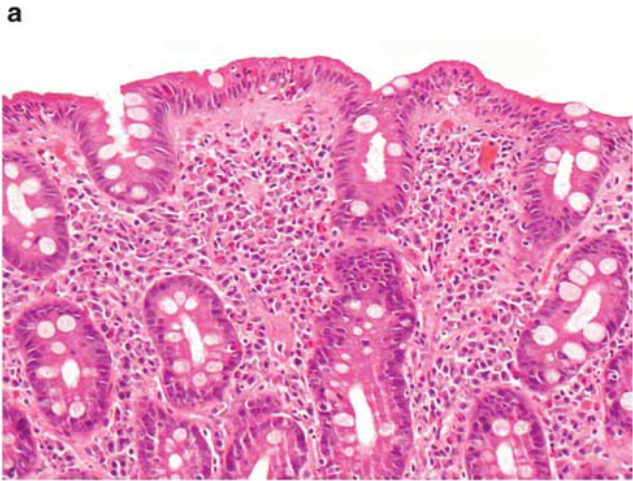
Clínica d'ESG que no responen a dieta sense gluten 6-12 mesos de forma primària (falta resposta inicial) o secundària (falta de resposta a dieta - recaiguda)

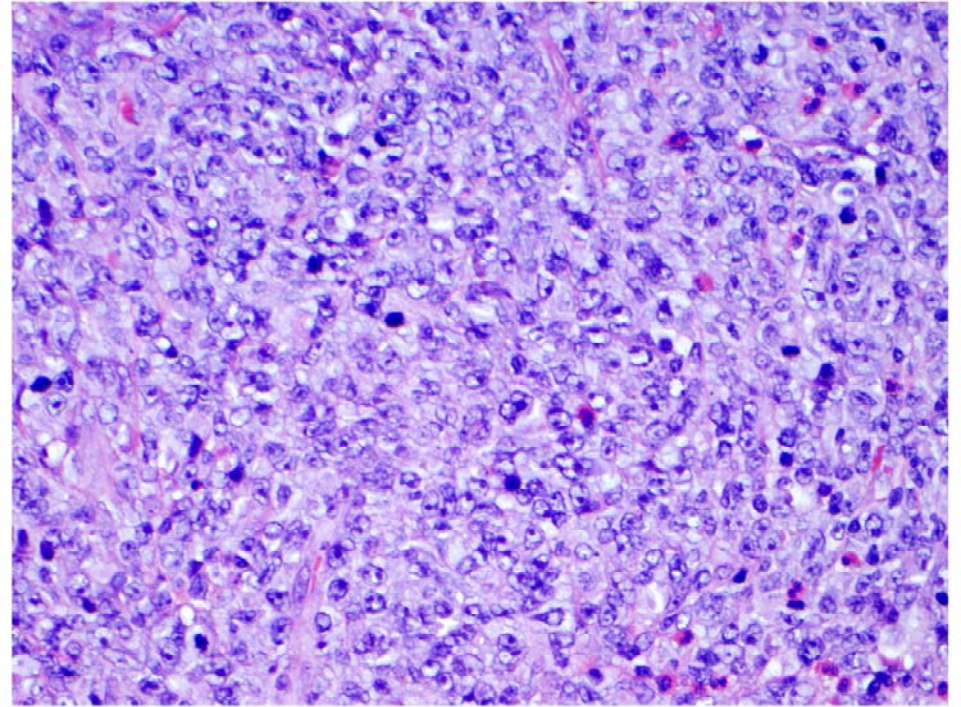
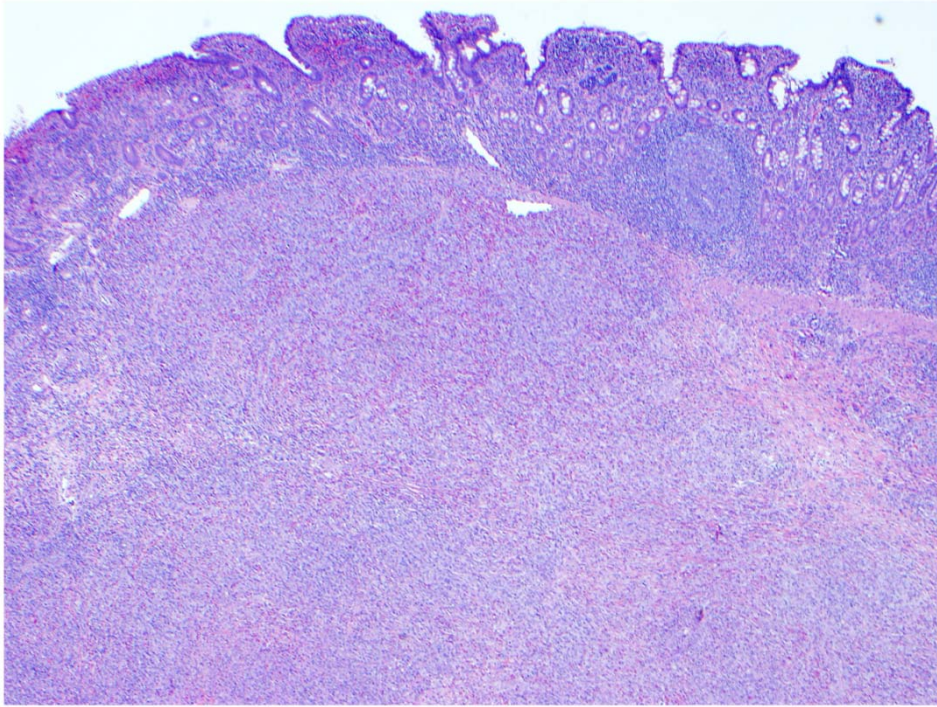
- Esprue Colàgena
- Jejunitis Ulcerativa
- Limfoma T associat a enteropatia (EATL)

Tipus 1: Fenotip LIE normal (prednisona-azatioprina)

Tipus 2: Fenotip LIE anormal (clonal). Alt risc limfoma T(CD103+/CD4-/CD8-/CD30+), reordenaments clonals gen TCR


Esprue Colàgena





EATL

Quan i **Com** diagnostiquem Cèliaquia?

- Diagnòstic descriptiu amb classificació de la lesió
Localització i nombre fragments
 - Arquitectura vellositària i rati cripta/vell
 - LIEs
 - Hiperplàsia criptes
- Diagnòstic dels canvis més severos - heterogeni
- Comunicació amb els clínics 
- Comentari: possibles diagnòstics / diagnòstics diferencials / recomanar tests serològics, biòpsies de control

EL ICEBERG DE LA ENFERMEDAD CELIACA

EC. CLASICA

EC. SILENTE

EC. LATENTE

EC. POTENCIAL

