



AMICI  
ITALIA



L'ISTOLOGIA NELLE MALATTIE  
INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI  
UN EXCURSUS PRATICO PER IL PAZIENTE



## Autori

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Vincenzo Villanacci</b> | Anatomia Patologica ASST Spedali Civili Brescia   |
| <b>Moris Cadei</b>         | Anatomia Patologica ASST Spedali Civili Brescia   |
| <b>Rachele Del Sordo</b>   | Anatomia Patologica Università di Perugia   |
| <b>Paola Parente</b>       | Anatomia Patologica Fondazione IRCCS<br>Ospedale Casa Sollievo Della Sofferenza,<br>San Giovanni Rotondo, Foggia. |
| <b>Giuseppe Leoncini</b>   | Anatomia Patologica Istituto Nazionale Tumori Milano  |
| <b>Alessandro Caputo</b>   | Anatomia Patologica Università di Salerno,<br>"Scuola Medica Salernitana", Salerno, Italy                         |
| <b>Orsola Setti</b>        | Anatomia Patologica ASST Spedali Civili Brescia   |

*Gli autori ringraziano con estrema riconoscenza l'Associazione nazionale AMICI Onlus 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 BIOPSIA

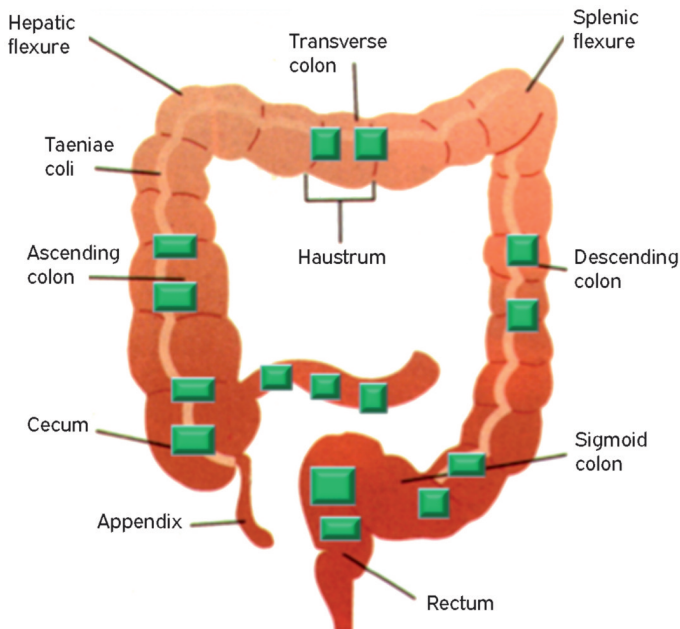
La ragione per cui iniziamo la nostra descrizione con un paragrafo dedicato alla Biopsia è perché, essa, rappresenta l'elemento fondamentale su cui si basa il lavoro dell'Anatomia Patologica nella diagnostica delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), siano esse Colite Ulcerosa (CU) o 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.

Divideremo la trattazione in due 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 colonscopia, 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-discendente-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 al settore anatomia patologica, nelle fasi successive, un risparmio di lavoro in termini quantitativi ed economici. Le biopsie dovranno essere poste su di una precisa linea retta e non a distanza tra loro, in modo da consentirne un taglio omogeneo (Fig.2-3)

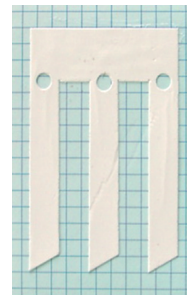


Fig. 1

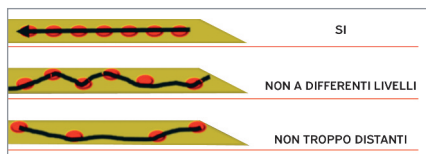


Fig. 2

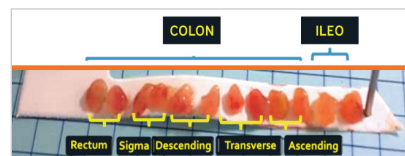


Fig. 3

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

## B) FASE PATOLOGICA

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

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



Fig. 4



Fig. 5

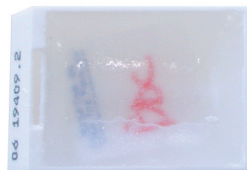


Fig. 6

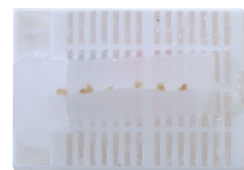


Fig. 7

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

Dall'immagine si evince che tutte le biopsie di un adeguato campionamento sono condensate in un unico vetrino e vi è una precisa localizzazione topografica delle stesse biopsie oltre all'orientamento visibile solo al microscopio (Fig.8-9).

Essendo la mucosa colica uguale in tutti i segmenti che la 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 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 la sua richiesta di tale materiale.

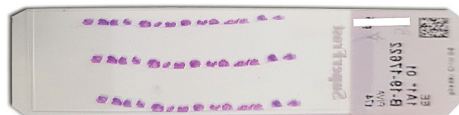


Fig. 8

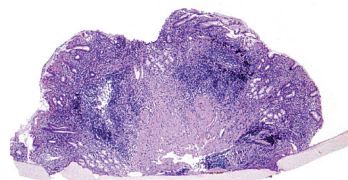


Fig. 9

## LA COLITE ULCEROSA

### Introduzione

Rettocolite Ulcerosa (RCU) è una delle due forme principali di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI) assieme alla Malattia di Crohn. Ad oggi, nonostante esistano diverse teorie, restano ignoti sia la causa sia i meccanismi molecolari alla base della RCU. Le teorie più accreditate prospettano l'ipotesi che almeno parte del meccanismo patologico sia da imputare a un difetto della barriera intestinale, cioè a quell'insieme di meccanismi strutturali e funzionali che, come una dogana, regola il trasporto attraverso la parete intestinale, ad esempio permettendo il transito ai nutrienti ma non ai batteri della flora intestinale. Il numero di nuovi casi di Rettocolite Ulcerosa varia nelle diverse regioni geografiche e in base alle condizioni socioeconomiche, e si attesta in media tra le 5 e le 10 nuove diagnosi annue per 100.000 abitanti. La prevalenza, cioè il numero complessivo di persone affette da RCU in un dato momento, è in crescita e sfiora l'1% in varie regioni ad alto tasso di sviluppo socioeconomico. L'esordio di malattia mostra un primo picco tra i giovani adulti (15-30 anni d'età) ed un secondo minore dopo i 60 anni. Tuttavia, sono stati descritti casi con insorgenza a qualsiasi età, inclusi casi pediatrici. La presentazione clinica tipica della RCU consiste essenzialmente in una diarrea muco-ematica cronica, con aumento della frequenza delle evacuazioni, una riduzione di consistenza delle feci, urgenza defecatoria e tenesmo.

## Diagnosi .....

La diagnosi di RCU si basa sulla combinazione di clinica, endoscopia ed istologia. È fondamentale effettuare test opportuni per escludere alcune patologie che possono mimare la RCU, come ad esempio alcune coliti infettive o da farmaci. Il primo passaggio è la visita specialistica atta a valutare il tipo e l'entità dei sintomi, la loro evoluzione nel tempo, e conoscere meglio la storia del paziente. È utile, ad esempio, sapere se il paziente assume farmaci che potrebbero essere responsabili di una colite da farmaci, o se ha recentemente viaggiato all'estero ed è quindi particolarmente a rischio di colite infettiva. Eventuali esami di laboratorio aiuteranno il medico ad orientarsi tra le possibili diagnosi differenziali. Il passaggio successivo è l'endoscopia (la colonscopia), cioè la visualizzazione diretta del colon e se possibile dell'ileo mediante uno strumento introdotto attraverso l'ano. Questo esame permette due passaggi cruciali: (1) l'ispezione macroscopica della superficie dell'intestino, per valutare l'entità e la topografia delle eventuali lesioni e (2) il prelievo di piccoli frammenti di mucosa da sottoporre all'esame istologico. Dal punto di vista della visualizzazione della mucosa, nella malattia iniziale si può anche rinvenire solo eritema (rossore) e edema (gonfiore) della mucosa. Successivamente, nella malattia conclamata, il quadro tipico consiste in un'ampia area di mucosa erosa, talora sanguinante, che si estende dal retto a ritroso nel colon. Il coinvolgimento infiammatorio della mucosa intestinale nella RCU è caratteristico e distinto da quello della Malattia di Crohn: ha inizio dalla parte terminale del tubo digerente (il retto) e si estende per un tratto variabile fino a coinvolgere l'intero colon. Il resto del tubo digerente per definizione non è coinvolto, eccezion fatta per una possibile lieve infiammazione nell'ultimo tratto di ileo (adiacente al colon infiammato), detta "ileite da reflusso". Dal punto di vista della topografia microscopica delle lesioni infiammatorie, nella RCU esse sono tipicamente continue e superficiali. In altre parole, l'infiammazione coinvolge lo strato superficiale della parete intestinale (la mucosa) non approfondendosi oltre, risparmiando quindi gli strati più profondi come la sottomucosa e la tonaca muscolare propria. Per questo la lesione tipica della Rettocolite Ulcerosa è l'ulcera (appunto), cioè l'erosione del rivestimento interno dell'intestino che lo priva della mucosa ed espone i delicati strati sottostanti. Questo processo espone anche i vasi sanguigni responsabili delle perdite ematiche caratteristiche della RCU. Abbiamo parlato finora di infiammazione, ma qual è l'aspetto istologico microscopico di quest'infiammazione? La mucosa del colon sana ha un aspetto caratteristico, in cui le ghiandole sono tutte simili tra loro, tubulari (come una provetta) e ordinate parallelamente le une alle altre. C'è ordine e simmetria. Nel colon affetto da RCU, un parametro istologico importante è la distorsione architetturale, cioè la perdita di questo ordine strutturale delle ghiandole: si osserveranno ghiandole corte, ghiandole duplicate, ghiandole dilatate, ghiandole oblique e così via (Figura 1). Le cellule infiammatorie, come linfociti, plasmacellule ed eosinofili, normalmente presenti in piccole quantità tra le ghiandole, sono enormemente aumentate. Un'altra cellula normalmente assente entra in campo: il neutrofilo, paradigmatico dell'infiammazione acuta. I neutrofili possono trovarsi soltanto tra le ghiandole o, nei casi di maggiore severità infiammatoria, possono avere un atteggiamento aggressivo nei confronti delle stesse ghiandole, invadendole, e talora zaffandole o distruggendole del tutto (Figura 2). Un denso infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente

mente da plasmacellule ed eosinofili può insinuarsi alla base delle ghiandole staccandole dalla normale contiguità con la muscularis mucosae: tale fenomeno è detto plasmocitosi basale. Anche il rivestimento epiteliale delle ghiandole risente dell'infiammazione cronica. L'occupazione principale delle cellule epiteliali del colon è quella di produrre muco per lubrificare il tubo digerente. Essendo però distrutte dall'infiammazione e dovendo impegnarsi per rigenerare l'epitelio, perdono questa importante funzione e riducono o bloccano del tutto la produzione di muco. Tale fenomeno è definito "deplezione mucipara". Infine, le erosioni caratteristiche della malattia sono visibili come perdite di sostanza superficiale più o meno marcate ed associate ad intensa reazione infiammatoria sottostante (Figura 3). È importante sottolineare che la risoluzione dell'infiammazione non indica una guarigione completa della mucosa. Infatti, quando si risolvono le erosioni e i neutrofili abbandonano la lamina propria, resta la distorsione architetturale e talora l'edema (Figura 4).

### Complicanze

Il megacolon tossico è una complicanza temibile della RCU. Quando l'infiammazione è massiva e incontrollata, le ulcerazioni possono spingersi così in profondità da arrecare danni allo strato muscolare responsabile del tono dell'intestino. Ciò provoca una dilatazione progressiva e incontrollata del colon che dev'essere trattata urgentemente per prevenire il rischio concreto di perforazione, sepsi e decesso. Un'altra complicanza temibile della RCU consiste nello sviluppo di carcinoma del colon-retto. I pazienti con RCU hanno un rischio

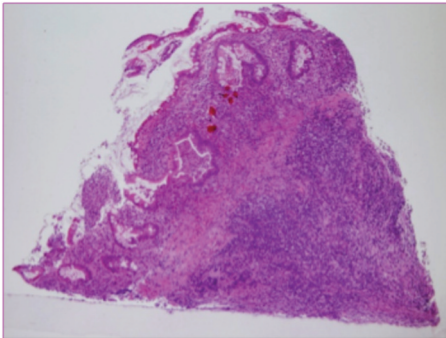


Fig. 1

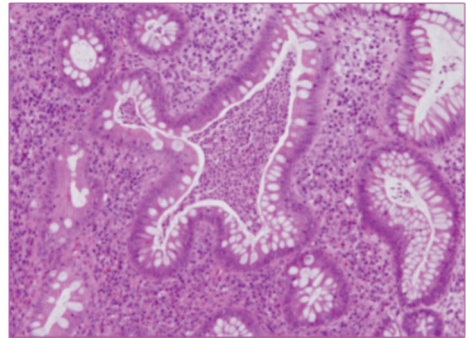


Fig. 2

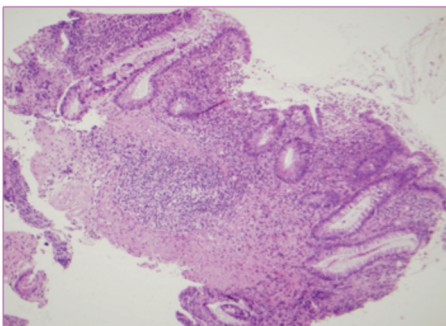


Fig. 3

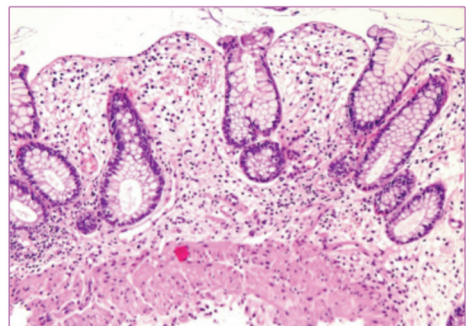


Fig. 4

di sviluppare un carcinoma del colon maggiore della popolazione generale e tale rischio è proporzionale alla durata di malattia. È stato calcolato che il rischio cumulativo di sviluppare carcinoma del colon arriva fino al 18% (tra 1 su 6 e 1 su 5) dopo trent'anni di malattia. I meccanismi alla base dello sviluppo di carcinoma nella RCU sono stati solo parzialmente delucidati, ma un ruolo importante è sicuramente giocato dal ciclo cronico di infiammazione-distruzione-rigenerazione tipico della RCU, nel cui contesto le cellule epiteliali intestinali possono acquisire mutazioni genetiche. Tali mutazioni sono inizialmente responsabili della formazione delle cosiddette lesioni preneoplastiche e poi delle lesioni neoplastiche benigne (il famoso "polipo" del colon). In assenza di un adeguato monitoraggio e trattamento, queste lesioni possono degenerare in carcinoma. I concetti di displasia e carcinoma nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali sono trattati in maniera più approfondita in un altro capitolo di questo opuscolo.

### **Il mucosal healing**

Grazie allo sviluppo delle conoscenze sulla RCU, soprattutto riguardo le sue complicanze a lungo termine, stiamo assistendo ad una svolta nell'obiettivo della terapia. Storicamente, infatti, la terapia è stata finalizzata al controllo dei sintomi, e quindi alla risoluzione degli attacchi acuti di malattia. Col tempo si è notato che questo approccio non era ottimale per controllare i gravi effetti a lungo termine della malattia (ricovero ospedaliero, colectomia, carcinoma del colon). Infatti, anche nei pazienti apparentemente asintomatici, o con un quadro endoscopico apparentemente normale, si è visto che può persistere un'infiammazione della mucosa evidenziabile solo istologicamente. Proprio questi pazienti con infiammazione microscopica, anche se asintomatici, mostrano un maggior rischio di complicanze a lungo termine rispetto ai pazienti con mucosa microscopicamente non infiammata. Qui nasce il concetto di "remissione istologica" o "mucosal healing istologico", cioè la prova microscopica (su biopsie) della risoluzione dell'infiammazione.

## **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 ed è caratterizzata da 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 (Inflammatory Bowel Disease IBD) definite idiopatiche perché la loro eziologia 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 associano fistole perianali. Inoltre, si possono manifestare sintomi non intestinali come ad esempio dolori articolari, disturbi della vista,



eritema cutaneo ecc. Infatti la Malattia di Crohn si può associare a una serie di malattie sistemiche: muscoloscheletriche (artriti e spondiliti), oculari (uveite e irite), dermatologiche (eritema nodoso, pioderma gangrenoso) ed epatobiliari (colangite sclerosante).

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

Tuttavia, l'esame principale per diagnosticare la Malattia di Crohn è rappresentato dall'esame istologico delle biopsie eseguite in corso di colonscopia. L'anatomo-patologo 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 infiammati e tratti non interessati, 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 si caratterizza per la presenza di cellule infiammatorie: plasmacellule, linfociti, granulociti neutrofili ed eosinofili, macrofagi. Tuttavia, il modo come gli elementi infiammatori si distribuiscono nella mucosa e nello spessore della parete intestinale e il modo come si organizzano aiutano il patologo nella diagnosi differenziale tra Malattia di Crohn e Colite ulcerosa e tra coliti IBD e coliti non IBD. Infatti in corso di Malattia di Crohn nella mucosa sono presenti 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, ma la distribuzione degli elementi infiammatori è irregolare, discontinua (patchy) (fig. 1) 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

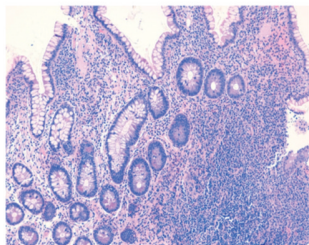


Fig. 1

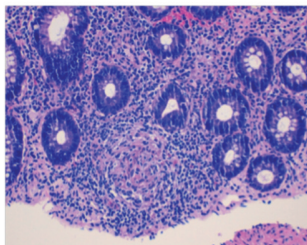


Fig. 2

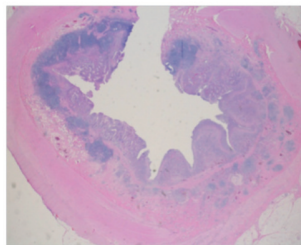


Fig. 3

è possibile osservare granulomi (Fig. 2) cioè raccolte di macrofagi che si aggregano e a volta si fondono formando cellule giganti con citoplasma ampio e multipli nuclei. 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, aggregati linfoidi. Nelle forme più avanzate di Malattia di Crohn è possibile osservare 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 (Fig. 3) che può causare una riduzione progressiva del lume del viscere fino alla sua stenosi e rendere necessario l'asportazione chirurgica dell'ansa intestinale.

Inoltre, l'esame istologico sta diventando sempre più indispensabile nella valutazione del mucosal healing cioè nella valutazione della guarigione mucosale 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 architetturale minima, assenza di fibrosi e di erosione, presenza di pochi granulociti eosinofili ma soprattutto assenza di granulociti neutrofili.

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

Per poter formulare un report anatomico-patologico utile ai fini della gestione clinica del paziente è necessario che al patologo sia fornito un numero adeguato di biopsie da analizzare che 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 determinare 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 della malattia.

## 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. 1-2). 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'anatomo-patologo svolge un ruolo fondamentale nella sorveglianza, in quanto deve confermare la presenza di Malattia di Crohn 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 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.3-4);
2. Il paziente affetto da MICI ha un maggior rischio di sviluppare displasia e 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 [2].

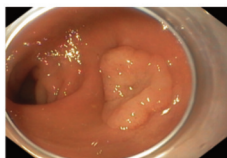


Fig. 1

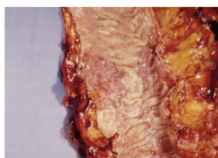


Fig. 2

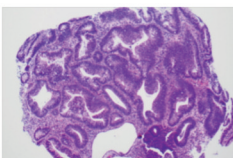


Fig. 3

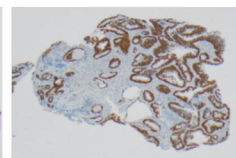


Fig. 4

## LE COLITI NON-IBD

Le coliti non-IBD sono rappresentate da patologie infiammatorie che colpiscono il piccolo e 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 sui reperti morfologici osservati dall'anatomo-patologo. Per la determinazione della eziologia, tuttavia, è sempre mandatoria una integrazione con i dati clinici, endoscopici e di laboratorio.

La correlazione clinica e laboratoristica consente di definire con precisione l'eziologia della malattia e di scegliere la terapia adeguata.

### Coliti infettive

Le coliti infettive rappresentano la maggior causa dei disturbi gastro-intestinali e sono provocate da agenti infettivi, in particolare da virus e batteri, protozoi e parassiti.

#### Reperti istologici

Le coliti infettive causate da virus e batteri sono caratterizzate da una architettura ghiandolare conservata e dallo pseudodistacco dell'epitelio superficiale. Si associa, inoltre, un lieve incremento della componente infiammatoria della lamina propria costituita da linfociti e plasmacellule e granulociti, talora con aspetti di aggressione dell'epitelio ghiandolare (criptite) con formazione di follicoli linfatici. Queste lesioni, caratteristicamente, sono presenti nelle biopsie provenienti da tutti i segmenti intestinali esaminati e anche nell'ileo. Possono essere documentate delle erosioni superficiali e, nel caso dei micobatteri, la presenza di micro-granulomi epitelioidi e a cellule giganti raramente con necrosi centrale. I micobatteri possono essere evidenziati con una colorazione speciale chiamata Ziehl-Neelsen.

#### Curiosità:

Il citomegalovirus (CMV) è spesso associato alle MICI ed è causa di morbilità nei pazienti immunocompromessi, per esempio nei pazienti sottoposti a trapianti di midollo osseo o di organi e nei pazienti che fanno terapia oncologica. Il CMV deve il suo nome all'effetto citopatico causato dalla sua localizzazione nelle cellule dell'endotelio dei vasi e dello stroma: queste cellule infettate, infatti, sono caratterizzate da un diametro maggiore rispetto alle cellule non infettate, pari a circa due volte il diametro normale, e da un aspetto eosinofilo del nucleo.

La colite pseudomembranosa è causata dalla infezione da *Clostridium Difficile* ed è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio più intenso e dalla presenza, sul versante luminale, delle pseudomembrane, che corrispondono a materiale necrotico e cellule infiammatorie prodotti dal danno del batterio sulla mucosa intestinale.

Le coliti infestative causate da protozoi e parassiti hanno morfologia sovrapponibile a quella descritta nelle coliti causate da batteri e virus. Una caratteristica peculiare è la presenza di numerosissimi granulociti eosinofili, associato ad un infiltrato infiammatorio della lamina propria più denso e, talora, alla presenza di frammenti di protozoi e parassiti all'interno della sezione istologica (Foto 1-2).

Poiché i virus e i batteri non possono essere identificati nelle sezioni istologiche e non sempre è possibile individuare i protozoi e i parassiti, la conferma del sospetto morfologico richiede sempre una conferma con i dati di laboratorio (sierologia e coprocultura). La correlazione clinica è importante anche perché alcune lesioni osservate nelle coliti infettive (ad esempio l'incremento degli eosinofili) sono riscontrate anche in coliti ad eziologia non-infettiva (per esempio, nelle coliti da farmaci o nelle IBD).

### **Coliti eosinofile** .....

Le coliti eosinofile sono caratterizzate dalla presenza di numerosi granulociti eosinofili nella lamina propria e si suddividono, in base alla eziologia, in primitive e secondarie.

Le coliti eosinofile primitive (o idiopatiche) fanno parte di una sindrome che coinvolge molti organi (sindrome ipereosinofila), causata da una mutazione genetica (fusione genica) con formazione di un gene ibrido FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . La sindrome ipereosinofila è caratterizzata da un incremento degli eosinofili anche nel sangue periferico (ipereosinofilia) e in altri organi come polmone, cuore e cute.

Le coliti eosinofile secondarie sono dovute ad eziologia infettiva/infestativa, ad abuso di farmaci, a forme di allergia agli alimenti. Un incremento degli eosinofili si riscontra anche nelle neoplasie del tratto gastro-intestinale e del sistema emolinfopoietico o si associa a malattie sistemiche del collagene, linfomi e alle vasculiti.

#### **Reperti istologici**

Le coliti eosinofile sono caratterizzate da una architettura ghiandolare conservata e dalla presenza di numerosi eosinofili nella lamina propria, in numero  $>30$  su campo ad alto ingrandimento (HPF), con o senza aggressione dell'epitelio ghiandolare (criptite). Sono spesso presenti, inoltre, aggregati di cinque o più eosinofili (ascessi eosinofili). Tali lesioni sono presenti in tutte le biopsie provenienti dai segmenti esaminati del grosso intestino e dell'ileo (Foto 3).

Una forma particolare di colite eosinofila si osserva in alcuni bambini ed è associata alla intolleranza alimentare. In particolare, la sintomatologia insorge all'introduzione nella dieta del latte e delle proteine della soia, che provocano un incremento degli eosinofili anche nella mucosa dell'esofago e dello stomaco. In altri bambini, invece, si manifesta un incremento degli eosinofili solo nell'esofago (esofagite eosinofila).

#### **Curiosità:**

Una particolare forma di colite eosinofila è correlata, in alcuni pazienti, all'ingestione di cibi particolari. Recenti studi hanno dimostrato in questi pazienti c'è una alterazione del 'dialogo' tra le cellule del sistema immunitario provocato da una piccola molecola, l'interleuchina 5 (IL5). L'ingestione di cibi particolari in questi soggetti predisposti potrebbe causare un aumento della IL5 e, di conseguenza, un aumento degli eosinofili nella mucosa di tutto il tratto gastro-intestinale.

Poiché un incremento di eosinofili è presente anche nelle fasi di esordio delle MICI ed il solo elemento morfologico non può discriminare tra una forma di colite eosinofila primitiva e una forma secondaria, è sempre indispensabile l'integrazione clinico-laboratoristica ed anamnestica per un corretto inquadramento eziologico.

## Coliti microscopiche .....

Le coliti microscopiche sono così chiamate perché il reperto endoscopico in questi pazienti non documenta delle lesioni visibili. Questa diagnosi si sospetta in pazienti che hanno diarrea acquosa.

Anche le coliti microscopiche si suddividono in primitive (idiopatiche) e secondarie, generalmente causate da farmaci. Anche la corretta definizione della causa di questa patologia è necessaria una integrazione clinica, al fine di scegliere la terapia più adeguata.

### Reperti istologici

A seconda della lesione osservata, le coliti microscopiche si suddividono in:

- Colite linfocitaria: caratterizzata dalla presenza di linfociti intraepiteliali CD3 positivi >20/100 epiteli intestinali. L'architettura ghiandolare è preservata e si associa un modesto infiltrato linfomonocitario della lamina propria.
- Colite collagenosa: caratterizzata dall'ispessimento della membrana basale superiore ai 10 µm e dallo pseudodistacco dell'epitelio superficiale. Anche in questa forma, l'architettura ghiandolare è conservata e si associa un modesto infiltrato linfomonocitario. Nelle forme dovute a farmaci, è frequente il riscontro di incremento della componente granulocitaria eosinofila.

## Coliti ischemiche

Le coliti ischemiche sono caratterizzate da un mancato o ridotto afflusso ematico alla mucosa intestinale. Se il mancato afflusso è causato dalla chiusura di un grosso vaso (embolo o trauma), si verificherà una necrosi solo della parete del segmento di grosso intestino irrorato da quel vaso. Se invece sono i piccoli capillari presenti nella mucosa ad essere danneggiati, le lesioni si osservano solo nella mucosa, sono meno gravi ma coinvolgono tutti i segmenti del grosso intestino.

Il danno ai piccoli capillari è la lesione che più frequentemente osserviamo nei preparati istologici e può essere causata da farmaci, da infezioni o da malattie sistemiche del collagene o nelle vasculiti (malattie primitive che coinvolgono i piccoli vasi). Una forma localizzata di colite ischemica da lesione dei piccoli vasi è la colite da radiazione (vedi di seguito) e la malattia diverticolare (vedi di seguito).

### Reperti istologici

Il danno ischemico è caratterizzato da una architettura ghiandolare conservata ma con ghiandole di dimensioni ridotte. Si osserva una scomparsa dell'epitelio superficiale ed un modesto infiltrato linfomonocitario con fibrosi della lamina propria. Se il danno è causato da farmaci, è possibile osservare anche un incremento della componente eosinofila.

### Curiosità:

Una particolare forma di colite ischemica è quella osservata in alcuni soggetti che praticano abitualmente la corsa lunga, tipo maratona (running ischemic colitis). In queste persone, durante la corsa o subito dopo il termine dell'esercizio, si verifica un dolore all'emiaddome sinistro con possibili scariche diarroiche. Le cause di questa patologia non sono ben note ma potrebbero essere collegate, in soggetti predisposti, al prolungato ipo-afflusso ematico al grosso intestino che si verifica durante la corsa (durante la quale il sangue viene 'deviato' verso i muscoli).

## Coliti da farmaci

Le coliti da farmaci sono causate dall'assunzione di medicinali che, oltre all'effetto terapeutico per i quali sono prescritti dal Medico, possono causare delle lesioni nella mucosa del grosso intestino. Ricordiamo che anche molti farmaci 'da banco' (acquistabili in Farmacia senza necessità di prescrizione medica), come per esempio gli anti-infiammatori o i sedativi, possono causare una sintomatologia gastro-intestinale come la diarrea e provocare piccoli danni alla mucosa.

### Reperti istologici

I reperti morfologici osservati nelle biopsie dei pazienti con coliti da farmaci sono stati descritti nelle coliti eosinofile e nelle coliti microscopiche, definite in entrambi i casi appunto come 'secondarie' all'uso di farmaci. Un tipo particolare di danno è osservato in alcuni pazienti che assumono antibiotici per lungo periodo. In questi pazienti, l'antibiotico oltre a svolgere il benefico effetto sulla infezione, provoca un piccolo squilibrio della flora intestinale residente che facilita una sovra-infezione batterica con la produzione di pseudomembrane (come osservato nella colite pseudomembranosa da *Clostridium Difficile*).

Nella tabella di seguito sono riportati i principali farmaci ad uso comune e le lesioni istologiche riscontrate nella mucosa del grosso intestino:

| FARMACO  | LESIONE DELLA MUCOSA DEL GROSSO INTESTINO  |
|--|--|
| Anti-infiammatori non steroidei (FANS)             | 1- Colite eosinofila<br>2- Colite simil-IBD<br>3- Colite linfocitica (microscopica)<br>4- Colite collagenosica (microscopica)<br>5- Colite di tipo ischemico |
| Antibiotici  | Colite pseudomembranosa  |
| Contraccettivi orali                               | 1- Colite di tipo ischemico<br>2- Colite eosinofila  |
| Farmaci per ipertensione/patologia cardiovascolare | 1- Colite di tipo ischemico<br>2- Colite linfocitica (microscopica)<br>3- Colite collagenosica (microscopica)<br>4- Colite eosinofila                        |
| Prodotti erboristici non approvati, droghe         | Colite di tipo ischemico   |

Un reperto recentemente descritto nelle biopsie di pazienti che effettuano terapie oncologiche con i nuovi farmaci inibitori del dialogo immunitario (immune checkpoints inhibitors), è la colite apoptotica, caratterizzata dalla presenza dei corpi apoptotici nelle ghiandole del grosso intestino. I corpi apoptotici rappresentano l'esito di una 'morte programmata' dalla stessa cellula e che di solito si verifica in pochissimi elementi cellulari. Alcuni di questi farmaci possono causare un incremento degli elementi cellulari delle ghiandole della mucosa del grosso intestino che 'programmano' di morire e che generano, quindi, i corpi apoptotici (Foto 4). Altre lesioni osservate in questi pazienti sono: le coliti di tipo ischemico, le coliti simil-MICI.

### Curiosità:

Nei pazienti che assumono lassativi per lungo tempo, si osserva una particolare lesione chiamata 'pseudomelanosis coli', che consiste nella presenza nella mucosa intestinale di numerosi macrofagi che assumono un peculiare colore brunastro dovuto alla presenza di residui del farmaco.

Poiché l'incremento degli eosinofili (colite eosinofila), le lesioni ischemiche (colite di tipo ischemico) e gli altri quadri descritti possono essere causati da molte patologie, per la conferma del sospetto morfologico di colite da farmaci è indispensabile l'integrazione clinica (in particolar modo al riferimento ai farmaci assunti dal paziente).

- In caso di reperto di colite da farmaci, non bisogna allarmarsi e non bisogna sospendere, in modo autonomo, l'uso del farmaco prescritto ma è necessario rivolgersi al Medico Curante che si occuperà di modificare la terapia.

### Coliti da radiazione e da diversione .....

La colite da radiazione si verifica in alcuni soggetti sottoposti a radioterapia nella zona bassa del ventre (pelvi) per curare le malattie oncologiche. La colite da radiazione si localizza nel retto ed è causata dal danno ai piccoli vasi indotto dalle radiazioni. Da un punto di vista istologico (poiché la causa è simile), la colite da radiazione ha le stesse caratteristiche istologiche descritte nella colite ischemica.

La colite da diversione si verifica nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di resezione di un segmento di grosso intestino (per malattia oncologica o per MICI) che esita, temporaneamente, in una enterostomia (abbocco alla cute del segmento di grosso intestino a monte della resezione) con chiusura del segmento intestinale a valle. La colite da diversione si localizza nel segmento di grosso intestino a valle della resezione ed è causata da uno squilibrio della flora batterica intestinale dovuto al mancato transito delle feci. Da un punto di vista istologico (poiché la causa è simile), la colite da diversione ha le stesse caratteristiche di una colite infettiva.

### Colite diverticolare .....

La colite diverticolare è dovuta alla presenza di diverticoli (estroflessioni della mucosa verso l'esterno della parete del viscere, attraverso la parete intestinale), che si localizzano generalmente nel tratto chiamato 'sigma'. I diverticoli, durante i movimenti peristaltici, causano una trazione della mucosa con stiramento dei piccoli vasi e diminuzione dell'afflusso ema-



tico. Per questo motivo, l'alterazione più frequente che osserviamo nelle biopsie di questi pazienti è la colite ischemica, localizzata alle biopsie effettuate sul sigma. Con il passare degli anni, i diverticoli si infiammano per la presenza costante di residui fecali e la mucosa sviluppa alterazioni 'da danno cronico', molto simili a quelle descritte nelle MICI.

### Curiosità:

Nei pazienti con malattia diverticolare di lunga data, si può verificare una complicanza chiamata diverticolite con peridiverticolite e perforazione, che costituisce una emergenza chirurgica. In questi pazienti, infatti, la mucosa è talmente infiammata che occlude il lume del viscere impedendo il transito delle feci e, con l'aumento della pressione endoluminale, si verifica la perforazione della punta di uno o più diverticoli con fuoriuscita in addome del contenuto intestinale. Il quadro clinico e radiologico assomiglia ad una neoplasia del sigma ma, all'esame istologico del campione chirurgico, si rivela fortunatamente la presenza di diverticoli.

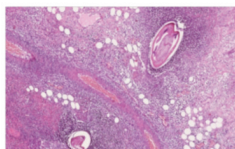


Fig. 1  
Infestazione da Anisakis

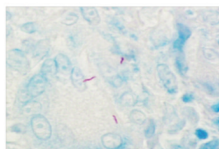


Fig. 2  
Colite tubercolare  
bacilli  
alcool-acido-resistenti.

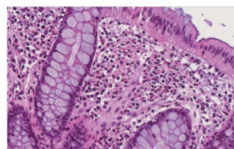


Fig. 3  
Colite eosinofila

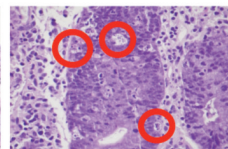


Fig. 4  
Colite apoptotica;  
corpi apoptotici  
(cerchi rossi)

## CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI

Alla fine di questa esposizione che ci auguriamo possa essere di aiuto ai pazienti per comprendere al 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 si curabili ma al momento attuale, insanabili e quindi bisogna avere la diagnosi giusta e sicura. In questo senso l'Associazione pazienti AMICI Onlus ha un grosso ruolo che deve sempre di più essere rafforzato e consolidato da medici, pazienti e istituzioni politiche.

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 Anversa 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

- Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas 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 histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014 May;464(5):511-27.
- 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.
- Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, Saragoni L, Salviato 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-SIAPEC). *Dig Liver Dis.* 2020 Mar;52(3):262-267.
- 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
- 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
- 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 Endoscop*2015,81(3):489-501.e26, ISSN 0016-5107
- Leoncini G, Donato F, Reggiani Bonetti L, Salviato T, Cadei M, Daperno M, 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 Pathologists Group. *Tech Coloproctol.* 2021 Jan;25(1):101-108
- Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:271-80.
- Goudkade D, Fiehn A-MK, Landolfi S, Villanacci V, Munck LK, Engel PJ. An investigation of European pathologists' approach to diagnose microscopic colitis. *Ann Diagn Pathol* 2020; 46:151520.
- Uberti G, Goldblum JR, Allende DS. Ischemic enterocolitis and its differential diagnosis, *Sem Diagn Pathol* 2014;31:152-64.
- De Petris G, Caldero SG, Chen L, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for the surgical pathologist (part II of II) *Int J Surg Pathol* 2014;22:202-11.
- “Ricordi e Incontri” Cesare Frugoni Mondadori 1974

# **DONA IL TUO 5 X 1000 ALLA RICERCA PER LE MICI**



**CODICE FISCALE 97091710588**

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



[www.amiciitalia.net](http://www.amiciitalia.net) [f @amiciitalia.official](https://www.facebook.com/amiciitalia.official) [@instamiciitalia](https://www.instagram.com/instamiciitalia) [@amiciibd](https://twitter.com/amiciibd)  
[@AMICIITALIA](https://www.youtube.com/channel/UCAMICIITALIA) [https://amici.tv/youtube](https://www.youtube.com/channel/UCAMICIITALIA) [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/amici-italia) <http://amici.tv/linkedin>



AMICI ITALIA

Associazione Nazionale Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

Via G. Bruschetti 16, 20125 Milano ☎ 02 83413346 - 351 5979188 - 388 3983544 - fax 02 89070513  
info@amiciitalia.net - codice fiscale 97091710588



[www.amiciitalia.net](http://www.amiciitalia.net)



[@amiciitalia.official](https://www.facebook.com/amiciitalia.official)



[@instamiciitalia](https://www.instagram.com/instamiciitalia)



[@amiciibd](https://twitter.com/amiciibd)



[@AMICIITALIA](https://www.telegram.com/@AMICIITALIA)



[https://amici.tv/youtube](https://www.youtube.com/amici)



<http://amici.tv/linkedin>