

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

Dokumentnamn: Gastrointestinal patologi – Duodenum			Dok.nr: GE5
Framtagen av: GE-KVAST/Åke Öst	Utgåva: 2.2	Fastställt: 2003-11-26	Sida: 1(3)

I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

Biopsitagning vid misstänkt celiaki (glutenenteropati) görs inom pediatrik vanligtvis via kapsel. Den som är ansvarig för provtagningen kontrollerar ofta resultatet i stereomikroskop. Oavsett fynd vid stereomikroskopi rekommenderar vi att biopsimaterialet blir föremål för histologisk undersökning. Undersökning i stereomikroskop synes inte tillföra någon merinformation utöver vad som kan ses histologiskt. Observera också att risk föreligger för begynnande autolys av biopsin om allt för lång tid förlöper innan biopsin kommer i fixeringsmedel.

Inom vuxenmedicinen sker vanligen provtagningen via endoskop. Vi rekommenderar att minst tre biopsier tas så långt distalt som det är tekniskt möjligt.

Oavsett biopsiteknik fixeras biopsierna i 10%, neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Vid en del centra placeras biopsierna på särskilt underlag för att underlätta orienteringen.

II. Anamnestisk remissinformation.

Insändaren anger indikation för provtagningen (frågeställning och diagnos). Tagstället anges.

III. Utskrifningsanvisningar.

Ej aktuellt.

IV. Analyser.

Antalet biopsier anges som laboratorieanteckning. Vid denna diagnostik är det viktigt att biopsierna orienteras så att idealisk snittriiktning fås i någon av biopsierna.

Biopsierna paraffinbäddas och färgas med HE (eller van Gieson enl. lokala traditioner).

Färgning för CD 3 möjliggör säker bedömning av andelen intraepiteliala lymfocyter (IEL).

V. Information i remissens svarsdel.

Vid celiaki sker en invandring av lymfocyter mellan ytepitelcellerna och därmed sker en ökad cellavstötning av ytepitelceller. Dessutom ses en ökad halt av lymfocyter och plasmaceller i lamina propria. P.g.a. cellavstötningen ökar kryptorna ("proliferative compartment") i längd och villi minskar i motsvarande grad (såväl absolut som relativt).

Följande parametrar bör bedömas:

- slemhinnetjocklek inklusive villös strukturering (se nedan).
- förekomst av IEL.
- degeneration resp. regeneration av ytepitelet.
- inflammatorisk cellinfiltration i lamina propria
- kryptherplasi/mitosökning i kryptorna.

När det gäller uppmätt slemhinnetjocklek finns normalvärdesgränser men dessa synes vara mindre praktiskt användbara. Istället brukar längden av den fria delen av villi bedömas i förhållande till de Lieberkühnska kryptornas längd. Normalt brukar talet vara större än 3:1. Hos spädbarn kan dock förhållandet vara 2:1 och accepteras som normalt.

När det gäller bedömning av villistrukturen varnas för överdiagnostik vid förekomst av Brunnerska körtlar resp. lymfoida plaques. Med den s.k. Brunnerska artefakten resp. lymfoida artefakten avses den avplaning av villi som kan ses i slemhinna överliggande Brunnerska

körtlar liksom i slemhinna överliggande lymfatiska plaques. I vissa fall kan säker bedömning vara omöjlig vid samtidig närvaro av dessa fynd.

När det gäller lymfocyter i villusepitelet kan 20 IEL/100 epitelceller accepteras som övre gräns i HE-färgning. Kriteriet för den lättaste graden av slemhinneförändring, "duodenal intraepitelial lymfocytos", (tidigare "borderline-slemhinna") är fler än 25 IEL/100 epitelceller. I tveksamma fall bör alltid färgning för CD3 göras.

Mitosfrekvensen i kryptorna ökar vilket resulterar i en krypthyperplasi. Slemhinneförändringen är således ingen egentlig atrofi. Sådan sågs däremot tidigare vid obehandlad B12-brist då en "äkta atrofi" förelåg.

Svarsalternativen vid kliniskt misstänkt celiaki är:

- normal slemhinna.
- duodenal intraepitelial lymfocytos, d v s slemhinna med normal villös strukturering och normal tjocklek, men med mer än 30 IEL/100 epitelceller. Bedömning bör i tveksamma fall göras å färgning för CD3.
- partiell villusatrofi. Villi uppvisar reducerad höjd men höjden överstiger bredden. Andelen IEL är ökad.
- subtotal/total villusatrofi. Här överstiger villis bredd deras höjd och vid total villusatrofi saknas villös strukturering av slemhinnan. Även i dessa fall är andelen IEL ökad.

Standardiserad gradering av förändringarna kan också göras enl. den s.k. Alexander-graderingen eller Marsch-klassifikationen. (Se Bilaga 1-2) Det bör dock påpekas att Alexander-graderingen baseras på en kombination av fynd i dissektionsmikroskop och histologiska snitt. Den förutsätter således att en dissektionsmikroskopisk undersökning gjorts och att resultatet "sammanbakats" med det histologiska fyndet. En svaghet i Alexander-graderingen är att den inte särskiljer fall med normal villushöjd men med ökad halt av lymfocyter som enda patologiska fynd. Dessa inkluderas i Alexander grad 1 d.v.s. normalfall. Den nomenklatur vi föreslår ansluter sig vad gäller ingående fynd nära till Marsch-klassifikationen även om vi finner författarens ursprungliga terminologi mindre lämplig. Det bör påpekas att fynd av duodenal intraepitelial lymfocytos kan göras i en rad olika situationer. Det kan i fåtal fall vara det enda morfologiska korrelatet till glutenenteropati vid primärdiagnostik. Fyndet kan också göras hos celiaki-patienter i kontrollbiopsier även om strikt glutenfri kost följts. Fyndet kan också göras vid en del autoimmuna tillstånd och också hos patienter med dermatitis herpetiformis. Det råder oklarhet vad gäller genesen till lymfocytär duodenit, som på morfologiska grunder inte kan skiljas från duodenal intraepitelial lymfocytos.

När det gäller övrig differentialdiagnostik kan sägas att övriga födoämnesöverkänsligheter (komjölksallergier etc.) inte ger någon typisk morfologisk bild som ger underlag för diagnos. Ibland kan stark ökning av andelen eosinofila granulocyter ses i lamina propria.

"Ospecifik duodenit" förekommer och för diagnosen krävs granulocytinfiltration i villusepitelet och oftast ses inflammatoriska celler i kryptepitelet. Vid duodenit bör särskild uppmärksamhet riktas mot ev. förekomst av epiteloidcellsgranulom och ev. förekomst av *Giardia lamblia*.

Slemhinneförändringar kan också ses vid gastrisk metaplasi (antral foveolär metaplasi) resp ventrikelslemhinneheterotopi. Vid dessa fynd bör villusstrukturen bedömas med stor försiktighet.

VI. Rekommendationer för utformning av diagnostexten:

Se ovan under V.

VII. Administrativt:**SNOMED-koder.**

T 64000 duodenum UNS.

M 47170 lymfocytinfiltration/duodenal intraepitelial lymfocytos.

M 58005 partiell atrofi.

M 58006 subtotal/total atrofi.

E 4416 Giardia lamblia.

M 41000 akut inflammation.

M 73330 gastrisk metaplasi.

M 26080 gastrisk heterotopi.

Nyckeltal.

Frekvensen av svar med följande koder anges:

M 00100, M 47170, M 58005, M 58006 resp. E 4416.

VIII. Övrigt.**Referenser:**

1. Alexander, J.O. In: Dermatitis Herpetiformis. Major Problems in Dermatology, vol. 4, 1975. W.B.Saunders Co. Ltd.
2. Marsh, N.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity (celiac sprue). Gastroenterologi 102: 330-354 (1992c).
3. Danielsson, L., Stenhammar, L. och medarbetare: Glutenintolerans hos barn - diagnostiska rutiner i Sverige 1996. Stora variationer vid utredning av celiaki, Läkartidningen 94:37, 3165-3168, 1997.
4. Mulder, C.J.J.: When is a coeliac a coeliac?; Eur.J. Gastroenterolog.Hepatol. 2001 sept: 13: 1119-21.