

Diagnosi differenziali istopatologiche delle malattie infiammatorie intestinali



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 6, 2003

P. FOCIANI*, L. CARSANA°, P. ZERBI°,
A. FERRI°, G.M. SAMPIETRO^, G. VAGO°

*Unità Operativa di Anatomia Patologica dell'Azienda
Ospedaliera L. Sacco

^Cattedra e Divisione di Chirurgia generale – Università
degli Studi di Milano – Istituto di Scienze biomediche
“Luigi Sacco”

°Cattedra di Anatomia Patologica – Università degli Studi
di Milano – Istituto di Scienze biomediche “Luigi Sacco”

Introduzione

Il problema della diagnosi differenziale delle malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche è ben rappresentato dalla storiella di quell'ospedale i cui clinici pretendevano di far assumere un anatomopatologo con un braccio solo per sostituire quello che era andato in pensione. La ragione di questa strana richiesta era che, sino ad allora, tutti i referti relativi a malattia infiammatoria intestinale si concludevano invariabilmente in questo modo: “*On the one hand this may be Crohn's disease but on the other hand it may be ulcerative colitis*” (in italiano si perde il gioco di parole) (Price, 1996). Le malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche possono essere considerate come il risultato di una inappropriata e continuata attivazione dei meccanismi di difesa immunitaria della mucosa in assenza di stimoli ambientali abnormi. L'anatomopatologo deve poter disporre di informazioni adeguate e complete su ogni singolo caso clinico, compresi dati anamnestici dettagliati ed eventuali precedenti esami istologici: infatti le lesioni fondamentali morfologicamente evidenziabili sono in numero limitato. Nei casi lievi o iniziali prevalgono gli elementi dell'infiammazione, nell'epitelio o nella lamina propria, talora in associazione a minime alterazioni mesenchimali; lesioni più specifiche, quali aggregati linfoidi o granulomi, o alterazioni dell'architettura ghiandola e degli elementi epiteliali si evidenziano nei casi più avanzati. Le forme più gravi si caratterizzano per la presenza di ampie aree ulcerate, estesi fenomeni citoliti-

Abstract

HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

In front of the suspicious diagnosis of an inflammatory bowel disease (IBD), the pathologist must have adequate and complete clinical, anamnestic, instrumental informations and, if possible, the previous histopathologic examinations. This is necessary because: the diagnosis of IBD is made with exclusion criteria, different pathologic entities may have similar macroscopic and microscopic findings and the characteristic lesions are often present in little number. The authors consider in this paper the problem of the differential diagnosis of IBD.

Key words: Crohn's disease, histopathology, differential diagnosis.

Riassunto

Di fronte al sospetto diagnostico di una malattia infiammatoria cronica intestinale idiopatica, l'anatomopatologo deve poter disporre di informazioni adeguate e complete su ogni singolo caso clinico, comprendenti dati anamnestici, clinici, strumentali, ed eventuali precedenti esami istologici. Questo è necessario in quanto: la diagnosi di malattia idiopatica è una diagnosi di esclusione, patologie diverse possono presentare caratteri morfologici macroscopici e microscopici simili e le lesioni fondamentali morfologicamente evidenziabili sono spesso in numero limitato. Gli autori trattano in questo lavoro il problema della diagnosi differenziale nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Parole chiave: Malattia di Crohn, istopatologia, diagnosi differenziale.

ci che possono coinvolgere anche la parete intestinale e marcati fenomeni reattivi o rigenerativi delle strutture coinvolte. La proliferazione o la degenerazione di strutture vascolari, neurali, muscolari, epiteliali sono altri caratteri comunemente osservabili. Una particolare attenzione deve essere riservata all'eventuale presenza di aree displastiche o neoplastiche.

Purtroppo è noto che gruppi di pazienti identificati sulla base dei criteri “classici” presentano una notevole variabilità per quanto concerne l'evoluzione della patologia nel tempo e la risposta alla terapia, anche perché è ormai

accertato che i fattori genetici ed ambientali coinvolti nel processo patogenetico sono numerosi (Hugot e coll., 2001; Ogura e coll., 2001; Podolsky, 2002; Hugot e Cho, 2002). La rilevanza del contributo anatomopatologico alla diagnostica differenziale delle malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche dipenderà sempre più, in futuro, dalla comprensione e dalla corretta traduzione morfologica del corpus di conoscenze che si va accumulando in campo molecolare, che, solo se adeguatamente contestualizzate, consentiranno di identificare entità nosologiche distinte e dotate di rilevanza sul

piano clinico. Per questa ragione i dati anamnestici, clinici, sierologici, radiologici ed endoscopici sono, per l'anatomopatologo, non meno indispensabili di quanto lo siano per il gastroenterologo e per il chirurgo.

Colite di Crohn e rettocolite ulcerosa

Lo studio anatomopatologico delle malattie infiammatorie intestinali è rimasto confinato sino a tutta la prima metà del secolo scorso al riscontro diagnostico su reper-

Tab. I – CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

<i>Malattia</i>	<i>Dato anamnestico</i>	<i>Lesioni</i>	
COLITI IDIOPATICHE	Malattia di Crohn (MC)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Febbre e alterati indici di flogosi • Dolore addominale a destra • Perforazione intestinale, fistole 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalentemente colon destro • Lesioni discontinue a margini netti • Lesioni transmurali • Frequente interessamento ileale
	Rettocolite ulcerosa (RCU)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Proctorragia • Dolore addominale a sinistra 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalentemente colon sinistro • Lesioni continue con interessamento del retto • Lesioni superficiali • Interessamento ileale minimo o assente
	Colite indeterminata (CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea e sintomi dubbi per MC e RCU 	<ul style="list-style-type: none"> • Coesistenza di lesioni tipiche per MC o RCU
	Colite microscopica (CM)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea cronica acquosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscopicamente normale • Infiltrato linfocitario intraepiteliale <20%
	Colite microscopica linfocitaria (CL)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea cronica acquosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscopicamente normale • Infiltrato linfocitario intraepiteliale >20%
	Colite microscopica coligenosica (CC)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea cronica acquosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscopicamente normale • Banda collagenosica sottoepiteliale >15 µm • Infiltrato linfocitario intraepiteliale
ALTRE COLITI	Colite infettiva	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Contatto con agenti patogeni • Viaggi in aree a rischio • Terapia antibiotica • Immunodeficienza • Coprocoltura positiva • (etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Specifiche: in molti casi dipendenti dalla presenza di microrganismi che può essere necessario evidenziare mediante colorazioni istologiche speciali o immunoistochimica
	Colite ischemica	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea ematica 	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia • Necrosi superficiale o trasmurale
	Colite da farmaci o agenti chimici	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Contatto con farmaco o agente chimico 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Infiltrato flogistico misto • Necrosi superficiale
	Colite da agenti fisici	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea ematica • Irradiazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema e sclerosi della mucosa e della sottomucosa • Discariosi e altre alterazioni citologiche
	Colite associata a malattia diverticolare	<ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata • Diverticolosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrato flogistico misto • Diverticoli
	Colite da diversione	<ul style="list-style-type: none"> • Pregresso intervento chirurgico con esclusione di un segmento intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni nel tratto di intestino escluso • Infiltrato flogistico cronico

ti chirurgici ed autoptici: solo le forme più gravi di proctocolite venivano in genere riconosciute e sul piano nosologico si distinguevano **coliti infettive** e **coliti idiopatiche**. Successivamente tra le coliti idiopatiche si individuò la “colite purulenta ulcerosa” e, in un secondo tempo, l’“enterite regionale”. Solo a partire dai primi anni ‘60 l’enterite regionale o malattia di Crohn del grosso intestino fu universalmente riconosciuta come entità nosologica distinta da porsi in diagnosi differenziale con la colite ulcerosa (Crohn e coll., 1932; Colp, 1934; Lockart-Mummery e Morson, 1960).

La diagnosi di una malattia idiopatica è una diagnosi di esclusione, e solo la disponibilità di una documentazione dettagliata del caso clinico consente di escludere altre patologie che possono presentare caratteri morfologici macroscopici e microscopici simili (Tab. I); frequenti riunioni anatomocliniche per la discussione dei casi rappresentano sicuramente l’approccio più valido (Scully e coll., 1997). Non è questa la sede appropriata per un’analisi dettagliata dei singoli criteri che consentono all’anatomopatologo di formulare una conclusione diagnostica (Tabb. II e III): i principi della diagnosi differenziale

Tab. II – I CRITERI DIAGNOSTICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE MACROSCOPICA TRA MALATTIA DI CROHN E COLITE ULCEROSA (TRADOTTA E MODIFICATA DA FENOGLIO-PREISER, 1999)

<i>Criterio</i>	<i>Malattia di Crohn</i>	<i>Colite ulcerosa</i>
Distribuzione	segmentaria; 50% dei casi con retto normale	diffusa; circonfrenziale, continua, compreso il retto
Retto	raramente interessato	quasi sempre interessato
Ileo terminale	spesso ispessito, ulcerato, stenotico	interessato nel 10% dei casi
Superficie mucosa	ulcere aftoidi, ulcere lineari, acciottolato, fissurazioni	granulare, ulcere
Atrofia mucosa	minima	marcata
Sierosa	infiammazione, aderenze	solitamente normale
Colon	interessato il colon destro, granulomi	interessato il colon sinistro, e, in continuità il destro
Accorciamento	colon accorciato per fibrosi	colon accorciato per ipertrofia muscolare
Stenosi	frequente	rara
Perforazione libera	molto rara	con megacolon tossico
Polipi infiammatori	raramente	molto frequenti
Lesioni orali	frequenti	improbabili
Rischio neoplastico	frequenza superiore alla popolazione generale	frequenza superiore alla popolazione generale
Ano	possibile interessamento dell’ano	possibile interessamento dell’ano

Tab. III – CRITERI DIAGNOSTICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE MICROSCOPICA TRA MALATTIA DI CROHN E COLITE ULCEROSA (TRADOTTA E MODIFICATA DA FENOGLIO-PREISER, 1999)

<i>Criterio</i>	<i>Malattia di Crohn</i>	<i>Colite ulcerosa</i>
Infiammazione	lesioni a salto, transmurale	diffusa, mucosa e sottomucosa, 20% transmurale (compreso megacolon tossico)
Sottomucosa	normale, infiammata o assottigliata	normale o assottigliata
Iperemia	poco evidente	evidente
Iperplasia linfoide	frequente, transmurale, periviscerale, associata a fibrosi	rara in mucosa e sottomucosa, non associata a fibrosi
Iperplasia neurale	frequente	rara
Edema	marcato	minimo
Ascessi criptici	raramente, quando presenti, rari	frequenti
Mucine citoplasmatiche	poco diminuite	deplezione elementi mucosecernenti
Metaplasia Paneth	rara	comune
Granulomi	frequenti granulomi sarcoido-simili	rari
Fissurazione	frequente	rara
Linfonodi	granulomi sarcoido-simili	iperplasia linfonodale reattiva
Lesioni ileali	>50% della lunghezza	minime, non oltre il 10% della lunghezza
Lesioni anali	granulomi	aspecifiche
Ulcere aftoidi	frequenti	rare
Polipi infiammatori	rari	frequenti
Polipi filiformi	qualche volta	qualche volta

anatomopatologica proposti da Lockart-Mummery e Morson (1960) sono ancor oggi ritenuti validi in linea di principio e ad essi fanno generalmente riferimento la maggior parte delle più recenti trattazioni (Morson e Dawson, 1990; Goldman, 1998a; Fenoglio-Preiser, 1999). È preferibile focalizzare la nostra attenzione sui fattori che aumentano la sensibilità e la specificità della diagnosi, fattori che sono, essenzialmente, di carattere tecnico e riguardano in parte il clinico e in parte l'anatomopatologo.

- Il reperto chirurgico è da considerarsi estremamente deteriorabile e deve essere consegnato all'anatomopatologo (che lo esaminerà macroscopicamente e successivamente lo immergerà in liquido fissativo) prima che la mucosa vada incontro a processi litici. Per ottenere risultati istologici ottimali il trasferimento del reperto al Servizio di Anatomia Patologica dovrebbe essere fatto immediatamente dopo la sua rimozione, tenuto conto che anche il tempo in cui il reperto è stato ischemizzato durante l'intervento chirurgico prima di essere rimosso influisce sulla conservazione delle delicate cellule della mucosa intestinale, particolarmente in presenza di flogosi.

- La storia clinica deve essere sempre documentata adeguatamente. Se si escludono le resezioni effettuate per cancerizzazione e gli interventi in elezione, per i quali è, di norma, disponibile una documentazione completa, le resezioni coliche in corso di malattia infiammatoria intestinale riguardano i casi di colite fulminante e/o megacolon tossico; in questi casi la valutazione anatomopatologica può essere estremamente ardua, o impossibile, se la documentazione allegata non è ottimale, comprendendo anche il riferimento a precedenti esami endoscopici ed istologici, quando disponibili: in questa categoria rientrano in effetti la maggior parte dei casi dubbi.

- A differenza del reperto chirurgico, il reperto biptico deve essere immerso immediatamente dopo il prelievo in liquido fissativo. La qualità del liquido fissativo deve essere controllata e questo può essere agevolmente ottenuto avvalendosi della collaborazione dell'anatomopatologo o del tecnico di anatomia patologica competente (le soluzioni dovrebbero essere preparate di volta in volta, perché tendono a deteriorarsi col tempo). L'orientamento delle biopsie endoscopiche su particolari supporti può contribuire ad aumentare la sensibilità e la specificità della diagnosi istologica, ma richiede prelievi di adeguate dimensioni e deve sempre essere concordata preventivamente con l'anatomopatologo.

- È preferibile specificare sempre le sedi dei singoli prelievi ed aggiungere alla documentazione clinica anche il referto endoscopico. La valutazione delle biopsie endoscopiche consente di raggiungere i maggiori gradi

di precisione quando sono disponibili campioni provenienti sia dalle aree macroscopicamente interessate dal processo patologico, sia da aree apparentemente normali. **La biopsia rettale deve sempre essere compresa nelle serie**, mentre la biopsia dell'ultimo segmento ileale può essere rilevante in alcuni casi dubbi, ma non è essenziale.

Quando l'anatomopatologo esegue personalmente i prelievi (reperto chirurgico) può valutare contemporaneamente un elevato numero di parametri tra cui, oltre alle caratteristiche macroscopiche, le caratteristiche microscopiche di eventuali lesioni profonde, l'estensione dell'infiltrato, la presenza e la sede di formazioni granulomatose (Lockart-Mummery e Morson, 1960; Cook e Dixon, 1973; Goldman e Antonioli, 1982; Morson e Dawson, 1990; Whitehead, 1997; Goldman, 1998a; Fenoglio-Preiser, 1999). Alcuni dei caratteri che possono essere evidenziati nello studio dei reperti chirurgici (Figg. 1 e 2), sono invariabilmente assenti nelle biopsie endoscopiche.



Fig. 1: Malattia di Crohn (EE, OM 2,5x).



Fig. 2: Rettocolite ulcerosa (EE, OM 2,5x).

Colite indeterminata e colite cronica idiopatica

Nel 10-15% dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale limitata al grosso intestino non è possibile la diagnosi differenziale tra malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa, sia per una reale mancanza di dati (per esempio nelle forme iniziali), sia per la presenza di caratteri clinici e patologici ambigui (Price, 1978 e 1996; Goldman, 1998a; Podolsky, 2002). In questi casi la diagnosi differenziale viene differita ed il caso viene classificato come "colite indeterminata" (Fig. 3).

È importante puntualizzare che il termine "colite indeterminata" fu inizialmente introdotto per i casi di pazienti sottoposti a colectomia per malattia infiammatoria intestinale nei quali non erano interamente soddisfatti i criteri macroscopici e microscopici per la diagnosi differenziale tra colite ulcerosa e malattia di Crohn del grosso intestino. La maggior parte di questi casi era rappresentata da forme acute estese e gravi, spesso associate a megacolon. In teoria, quando i criteri diagnostici sono applicati correttamente è improbabile che una colite indeterminata venga riclassificata come malattia di Crohn nel corso del monitoraggio postoperatorio: il decorso postoperatorio delle coliti indeterminate è infatti simile, nella maggior parte dei casi, al decorso postoperatorio del-

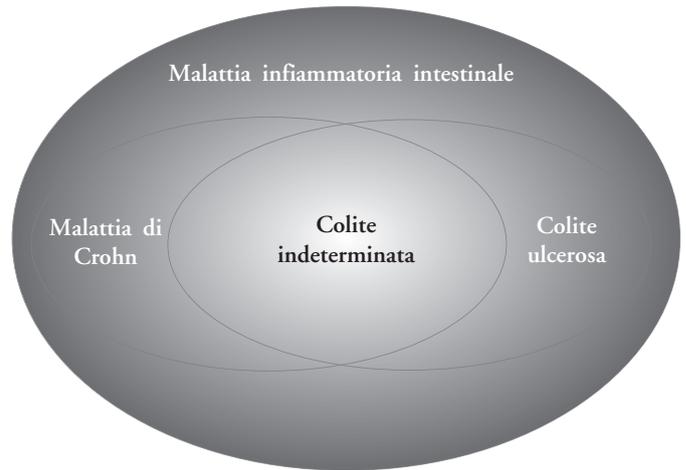


Fig. 3: nel 10% dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale limitata al grosso intestino non è possibile la diagnosi differenziale tra malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa, almeno in fase iniziale. In questi casi la diagnosi differenziale viene differita ed il caso viene classificato come "colite indeterminata".

la colite ulcerosa, che presenta però una prognosi lievemente migliore (Price, 1978 e 1996; Wells e coll., 1991; Lee e coll., 1979; Pezim e coll., 1989; McIntyre e coll., 1995; Goldman, 1998a).

Alcuni casi di malattia infiammatoria cronica intestinale idiopatica sono etichettati come "colite indeterminata" a causa della riluttanza dell'anatomopatologo ad accettare il concetto che lesioni limitate ad un solo segmento del colon possano essere considerate un criterio di per sé sufficiente per formulare la diagnosi di malattia di Crohn in assenza di informazioni sullo stato della mucosa ileale terminale; d'altra parte la diagnosi di colite ulcerosa in assenza di lesioni rettali non è accettabile per la maggior parte degli anatomopatologi e così il termine "colite indeterminata" costituisce per alcuni un compromesso nei casi in cui la diagnosi differenziale sia da farsi con sufficiente certezza tra malattia di Crohn e colite ulcerosa. Sembra tuttavia che, quando la mucosa intestinale appare normale anche all'esame istologico nelle aree non interessate dal processo flogistico, il caso debba essere classificato come "malattia di Crohn", poiché nella maggior parte di questi pazienti sono state documentate recidive ileali (Goldman, 1998a).

Situazioni diagnostiche dubbie da alcuni etichettate come "colite indeterminata" sono riscontrabili frequentemente nella valutazione dei reperti biotici, tuttavia il monitoraggio del paziente consente, nella maggior parte dei casi, di formulare una diagnosi differenziale in un secondo tempo e questa, quasi invariabilmente, sarà di colite di Crohn o rettocolite ulcerosa. Per ridurre al minimo le ambiguità l'uso del termine descrittivo "colite indeterminata" dovrebbe essere limitato ai casi per i quali è disponibile una documentazione clinica completata dal quadro endoscopico e/o radiologico, nei quali una coesistente patologia del piccolo intestino sia stata esclusa,

e dei quali siano stati esaminati prelievi endoscopici di tutti i segmenti del grosso intestino compreso il retto, evitando di utilizzarlo in alternativa al termine "colite aspecifica", di cui si dirà più avanti (Price, 1978 e 1996). Appare evidente che la definizione diagnostica delle forme etichettate inizialmente come "colite indeterminata" dipende dal contesto in cui il termine è stato utilizzato. Secondo Price (1996) le patologie classificate come "colite indeterminata" dovrebbero rappresentare una famiglia almeno in parte distinta nell'ambito della malattia infiammatoria cronica intestinale idiopatica, e, per questo, quando il termine è utilizzato in una conclusione diagnostica, egli suggerisce di specificare i limiti della indeterminazione (c.i., probabile/possibile retocolite ulcerosa; c.i. probabile/possibile malattia di Crohn; c.i. senza ulteriori specificazioni, etc.). Goldman (1998a) preferisce invece classificare questi casi come "colite cronica idiopatica", in attesa di una migliore definizione dei parametri clinicopatologici e scoraggia l'uso del termine "colite indeterminata" al di fuori dell'ambito descrittivo. Entrambe le posizioni sono giustificabili: la prima è indubbiamente più adatta ad un contesto nel quale l'Anatomopatologo ed il Gastroenterologo operano in stretta contiguità.

Colite microscopica, colite linfocitaria e colite collagenosica

Read e coll. coniarono nel 1980 il termine "colite microscopica" per identificare un certo numero di soggetti accomunati dalla presenza di un quadro clinico talora importante (diarrea acquosa cronica), da un quadro endoscopico pressoché normale e da specifiche alterazioni istologiche della mucosa intestinale in assenza di evidenti fattori etiologici in grado di spiegare tale quadro. Non sembra superfluo puntualizzare che, poiché la definizione esclude la presenza di lesioni macroscopicamente osservabili, la diagnosi di queste forme riguarda essenzialmente il reperto biotico e non il reperto chirurgico. Nella mucosa colica di questi pazienti occasionalmente possono essere osservati rari granulociti neutrofili ed eosinofili, ma gli ascessi criptici sono virtualmente assenti, mentre l'architettura ghiandolare e la secrezione mucosa appaiono conservate e il quadro istologico appare dominato dall'infiltrato linfocitario. La colite linfocitaria e la colite collagenosica, oggi generalmente classificate sotto la comune etichetta di colite microscopica (Price, 1996; Jawhari e Talbot, 1996; Tagkalidis e coll., 2002; Pardi e coll., 2002), sono state descritte separatamente e considerate, per lungo tempo, entità nosologiche distinte.

L'introduzione del termine "colite collagenosica" è dovuta a Lindstrom, che descrisse, nel 1976, il caso di un paziente che presentava una diarrea cronica acquosa e la cui mucosa rettale rivelò la presenza di una spessa ban-

da collagenosica sottoepiteliale, simile a quella descritta pochi anni prima da Weinstein e coll. (1970) nella mucosa digiunale di un paziente con un quadro clinico solo in parte sovrapponibile a quello della malattia celiaca e per il quale fu proposta la denominazione di "sprue collagenosica". Nel sospetto di "colite collagenosica" è consigliabile eseguire prelievi biotici rappresentativi di tutti i segmenti del colon (Bogomoletz, 1994), ma, in presenza di un quadro clinico suggestivo, può essere sufficiente la biopsia rettale: il criterio diagnostico essenziale è costituito dalla presenza di una banda collagenosica sottoepiteliale di spessore superiore a 15 mm (anche se lo spessore di tale struttura può raggiungere i 60-70 mm). L'architettura ghiandolare e la secrezione mucosa sono conservate ed è presente un infiltrato flogistico misto nella lamina propria; in alcuni casi i linfociti intraepiteliali sono presenti in numero elevato (Whitehead, 1997), ma il loro numero non rappresenta un criterio diagnostico essenziale.

Negli anni successivi alla prima segnalazione si andò delineando un gruppo di pazienti in cui i caratteri morfologici delle biopsie coloretali erano in parte sovrapponibili a quelli della colite collagenosica, almeno per quanto riguarda l'infiltrato flogistico e la presenza di linfociti intraepiteliali, ma nei quali non era evidenziabile la caratteristica banda collagenosica sottoepiteliale, per questi casi fu suggerito di utilizzare il termine descrittivo di "colite linfocitaria". Alcuni anatomopatologi formulano la diagnosi di "colite linfocitaria" nei casi in cui i linfociti intraepiteliali siano in numero superiore a 20 per 100 cellule epiteliali, mentre riservano la diagnosi generica di "colite microscopica" ai casi in cui, pur essendo soddisfatti i criteri clinici ed endoscopici per colite linfocitaria, l'infiltrato linfocitario intraepiteliale sia inferiore al 20%. La letteratura in materia è immensa (Lazenby e coll., 1989; Yardley e coll., 1990; Bogomoletz, 1994; Marshall e coll., 1995; Jawhari e Talbot, 1996; Price, 1996; Whitehead, 1997) e nuove entità continuano ad essere introdotte (Rubio e Lindholm, 2002; Libbrecht e coll., 2002), per scomparire talora dal panorama diagnostico anche in brevissimo tempo.

Colite infettiva

La diagnosi differenziale delle malattie infiammatorie intestinali con forme infettive viene presa in considerazione dall'anatomopatologo come indispensabile criterio di esclusione prima di formulare una diagnosi di retocolite ulcerosa e malattia di Crohn. La disponibilità dei dati anamnestici è di cruciale importanza, perché esistono gruppi di pazienti a rischio in grado di sviluppare infezioni intestinali anche rare. In queste categorie rientrano i pazienti immunocompromessi, i pazienti che sono stati sottoposti a trapianto, i pazienti che hanno effettuato cicli di chemioterapia antitumorale. Una forma

infettiva non può infine essere esclusa a priori nelle esacerbazioni e nelle recidive di malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche. Il sospetto di una forma infettiva deve essere sempre posto in evidenza, per consentire all'anatomopatologo di applicare in modo efficace le procedure tecniche necessarie per l'identificazione dei singoli agenti patogeni e delle corrispondenti lesioni.

Colite ischemica

I casi più lievi sono caratterizzati dalla necrosi ischemica della parte superficiale della mucosa; la lamina propria appare edematosa, i capillari possono essere ectasici e sono evidenziabili globuli rossi in sedi extravascolari. Nei casi più gravi è interessato l'intero spessore della mucosa ed è frequente la sovrapposizione di altri processi patologici, quali infezioni, ulcerazione, cicatrizzazione con fibrosi, alterazioni anche notevoli dell'architettura delle ghiandole in rigenerazione durante le fasi riparative. Questi casi possono entrare in diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche, anche se, solitamente, i dati anamnestici ed alcuni caratteri peculiari delle forme ischemiche, quali la ialinizzazione della lamina propria, possono essere utili per distinguerle. La colite ischemica può essere riconosciuta nelle biopsie endoscopiche, ma la diagnosi differenziale sulla base della sola valutazione morfologica può risultare complessa o non risolvibile nei casi acuti in assenza di adeguate informazioni cliniche.

Una particolare forma di colite ischemica può far seguito talora al danno fisico determinato dall'irradiazione della parete intestinale: le lesioni possono andare da minime alterazioni di mucosa, quali edema e flogosi acuta, sino a fibrosi, con stenosi ed eventualmente necrosi coinvolgente l'intero spessore della parete intestinale. In questi casi è presente invariabilmente il dato anamnestico di un pregresso trattamento mediante irradiazione di una neoplasia in organi adiacenti. Questa informazione è molto importante per l'anatomopatologo, poiché, oltre alla fibrosi e ai conseguenti segni di ischemia, possono essere presenti alterazioni citopatiche che entrano in diagnosi differenziale con neoplasie epiteliali o mesenchimali.

Colite da farmaci o agenti chimici

Quadri morfologici con caratteri simili a malattia di Crohn (Rhodes e coll., 1984), a retocolite ulcerosa (Pearson e coll., 1983) o altre malattie infiammatorie intestinali possono essere osservati in associazione all'assunzione di farmaci o al contatto con agenti chimici. La diagnosi differenziale di queste forme non dovrebbe richiedere la biopsia endoscopica poiché, quando è possibile raccogliere adeguatamente il dato anamnestico, la rimozione della causa può indurre remissione

e, d'altra parte, la diagnosi differenziale istopatologica può risultare complessa o non risolvibile in assenza di informazioni adeguate.

Sindrome dell'intestino irritabile e colite aspecifica

La sindrome dell'intestino irritabile entra solo marginalmente nella discussione sulle diagnosi differenziali istopatologiche delle malattie infiammatorie intestinali, ma non può essere tralasciata, in quanto la diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie intestinali è compresa tra i criteri diagnostici e, almeno in alcuni casi, richiede l'esame endoscopico e la valutazione istologica del prelievo bioptico **per escludere un coinvolgimento della mucosa intestinale**. Quando i criteri diagnostici clinici per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile sono soddisfatti e l'esame endoscopico ha dato esito negativo, la biopsia endoscopica non è indicata, in quanto **la morfologia della mucosa colica si rivela normale in una percentuale rilevante di casi e le minime alterazioni occasionalmente osservate non modificano l'approccio clinico**; tuttavia, se la diarrea è persistente, la biopsia endoscopica può consentire di escludere una colite microscopica (MacIntosh e coll., 1992; Marshall e coll., 1995; Jawhari e Talbot, 1996; Goldman, 1998b; Lynn e Friedman, 1998).

Nella pratica diagnostica, in particolare nella refertazione delle piccole biopsie, è spesso possibile, anche in assenza di caratteri morfologici specifici, escludere alcune diagnosi differenziali (Price, 1996), tuttavia, quando le alterazioni istopatologiche sono minime ma non assenti il quadro morfologico è talora etichettato come "colite aspecifica", un'indicazione a volte ineludibile, ma sostanzialmente priva di rilevanza clinica.

Il referto anatomopatologico, terminologia e criteri di completezza

La conoscenza dei parametri clinici utilizzati nella valutazione delle malattie infiammatorie intestinali (Hanauer, 1996) è presupposto essenziale per un corretto orientamento diagnostico anatomopatologico. Le informazioni cliniche possono essere comunicate anche in forma di allegato schematico, che deve essere chiaro e di semplice compilazione per il clinico (o per il personale che lo assiste) e sufficientemente dettagliato per l'anatomopatologo. Quando si adotta un allegato sufficientemente dettagliato, i dati da immettere nel foglio di richiesta convenzionale possono essere ridotti al minimo (dati anagrafici, eventuale precedente diagnosi anatomopatologica presso altra sede).

Il referto anatomopatologico comprende una descrizione macroscopica e microscopica sintetica del reperto operatorio. Per le biopsie endoscopiche può essere sufficiente indicare il numero dei frammenti esaminati per ogni sin-

gola sede, mentre la descrizione microscopica può essere omessa se la diagnosi è certa. La conclusione diagnostica deve essere concisa ed utilizzare una terminologia concordata, specificando il tipo di malattia infiammatoria o le ragioni per cui non è possibile specificarne il tipo. Il grado di attività della flogosi è solitamente omesso nella diagnosi di malattia di Crohn, mentre deve essere indicato nella rettocolite ulcerosa.

Il referto anatomopatologico non comprende solitamente "esclusioni", a meno che queste non siano state oggetto di specifica richiesta da parte del clinico, in particolare una malattia infiammatoria in fase di quiescenza può essere correttamente identificata come tale solo se l'anatomopatologo ha accesso ai vetrini allestiti durante la fase attiva della malattia: una "non flogosi", altrimenti, può essere considerata un reperto "normale": i vetrini sui quali è stata formulata la prima diagnosi devono essere quindi considerati parte integrante dei dati anamnestici (Cornaggia e coll., 1999).

La presenza di microrganismi è solitamente confermata o esclusa con l'aiuto di colorazioni istochimiche specifiche, esaminate le quali è, in genere, sufficiente dichiarare che un particolare aspetto è confermato o escluso sulla base del reperto morfologico; alternativamente è possibile utilizzare, in casi mirati, le colorazioni immunostochimiche o tecniche più complesse. In questi ultimi casi è buona norma specificare la metodica utilizzata per giungere alla diagnosi, in quanto la sensibilità e la specificità possono essere variabili.

Bibliografia

- 1) Bogomoletz W.V.: *Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. An evolving concept.* Virchows Archiv, 424:573-579, 1994.
- 2) Cook M.G. e Dixon M.F.: *An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis.* Gut, 14:255-262, 1973.
- 3) Colp R.: *A case of non-specific granuloma of the terminal ileum and cecum.* Surg Clin North Am, 14:443-449, 1934.
- 4) Cornaggia M., Capella C. e Grigioni W.: *Linee guida per la diagnosi anatomopatologica delle malattie infiammatorie croniche idiopatiche intestinali.* Pathologica, 91:42-48, 1999.
- 5) Crohn B.B., Ginzburg L. e Oppenheimer G.D.: *Regional ileitis: a pathological and clinical entity.* J Am Med Ass, 99:1323-1328, 1932.
- 6) Fenoglio-Preiser C.M. (ed): *Inflammatory bowel disease.* In: *Gastrointestinal Pathology, an Atlas and Text.* Philadelphia, Lippincott-Raven, 631-716, 1999.
- 7) Goldman H. e Antonioli D.A.: *Mucosal biopsy of the rectum, colon and distal ileum.* Hum Pathol, 13:981-1013, 1982.
- 8) Goldman H.: *Ulcerative colitis and Crohn's disease.* In Ming S.C. e Goldman H. (eds): *Pathology of the gastrointestinal tract.* II ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 673-717, 1998a.
- 9) Goldman H.: *Other inflammatory disorders of the intestines.* In Ming S.C. e Goldman H. (eds): *Pathology of the gastrointestinal tract.* II ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 719-753, 1998b.
- 10) Hanauer S.B.: *Drug therapy: inflammatory bowel disease.* N Engl J Med, 334:841-848, 1996.
- 11) Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cézard J.P., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C.A., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Cortot A., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Colombel J.F., Sahbatou M. e Thomas G.: *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.* Nature, 411:599-603, 2001.
- 12) Hugot JH e Cho JH: *Update on genetics of inflammatory bowel disease.* Curr Opin Gastroenterol, 18:410-415, 2002.
- 13) Jawhari A. e Talbot I.C.: *Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis.* Histopathology, 29:101-110, 1996.
- 14) Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M., Jessurun J. e Bayless T.M.: *Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis.* Hum Pathol, 20:18-28, 1989.
- 15) Lee K.S., Medline A. e Shockey S.: *Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease.* Arch Pathol Lab Med, 103:173-6, 1979.
- 16) Libbrecht L., Croes R., Ectors N., Staels F., Geboes K.: *Microscopic colitis with giant cells.* Histopathology, 40(4):335-338, 2002 Apr.
- 17) Lindstrom C.G.: *"Collagenous colitis" with watery diarrhoea. A new entity?.* Pathologia Eur, 11:87-89, 1976.
- 18) Lockart-Mummery H.E. e Morson B.C.: *Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis.* Gut, 1:87-105, 1960.
- 19) Lynn R.B. e Friedman L.S.: *Irritable bowel syndrome.* In: *Harrison's Principles of Internal Medicine,* XIV ed., New York, McGraw-Hill, 1646-1648, 1998.
- 20) MacIntosh D.G., Thompson W.G., Patel D.G., Barr R. e Guindi M.: *Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome?* Am J Gastroenterol, 87:1407-1409, 1992.
- 21) Marshall J.B., Singh R. e Diaz-Arias A.A.: *Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal?* Am J Gastroenterol, 90:372-376, 1995.
- 22) McIntyre P.B., Pemberton J.H., Wolff B.G., Dozois R.R. e Beart R.W.: *Indeterminate colitis. Long-term outcome in patients after ileal pouch-anal anastomosis.* Dis Colon Rectum, 38:51-54, 1995.
- 23) Morson B.C.: *Inflammatory disorders.* In Morson BC & Dawson IMP (eds): *Gastrointestinal Pathology.* London, Blackwell, 477-549, 1990.
- 24) Myren J., Serck-Hanssen A. e Solberg L.: *Routine and blind histological diagnoses on colonoscopic biopsies compared to clinical-colonoscopy observations in patients without and with colitis.* Scand J Gastroenterol, 11:135-140, 1976.
- 25) Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., Nicolae D.L., Chen F.F., Ramos R., Britton H., Moran T., Karaliuskas R., Duerr R.H., Achkar J.P., Brant S.R., Bayless T.M., Kirschner B.S., Hanauer S.B., Nuñez G. e Cho J.H.: *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* Nature, 411:603-606, 2001.
- 26) Pardi D.S., Smyrk T.C., Tremaine W.J., Sandborn W.J.: *Microscopic colitis: a review.* Am J Gastroenterol, 97(4):794-802, 2002, Apr.

- 27) Pearson D.J., Stones N.A., Bentley S.J. e Reid H.: *Proctocolitis induced by salicylate and associated with asthma and recurrent nasal polyps*. Br Med J, 287:1675, 1983.
- 28) Pezim M.E., Pemberton J.H., Beart R.W. Jr., Wolff B.G., Dozois R.R., Nivatvongs S., Devine R. e Ilstrup D.M.: *Outcome of "indeterminant" colitis following ileal pouch-anal anastomosis*. Dis Colon Rectum, 32:653-658, 1989.
- 29) Podolsky D.K.: *Medical Progress: Inflammatory Bowel Disease*. N Engl J Med, 347:417-429; 2002.
- 30) Price A.B.: *Overlap in the spectrum of non specific inflammatory bowel disease - "colitis indeterminata"*. J Clin Pathol, 31:567-577, 1978.
- 31) Price A.B.: *Indeterminate colitis - broadening the perspective*. Current Diagnostic Pathology, 3:35-44, 1996.
- 32) Read N.W., Krejs G.J., Read M.G., Santa Ana C.A., Morawski S.G. e Fordtran J.S.: *Chronic diarrhea of unknown origin*. Gastroenterology, 78:264-271, 1980.
- 33) Rhodes J.M., Cockel R., Allan R.N., Hawker P.C., Dawson J. e Elias E.: *Colonic Crohn's disease and use of oral contraception*. Br Med J, 288:595-596, 1984.
- 34) Rubio C.A., Lindholm J.: *Cryptal lymphocytic coloproctitis: a new phenotype of lymphocytic colitis?* J Clin Pathol, 55(2):138-140, 2002 Feb.
- 35) Scully R.E., Mark E.J., McNeely W.F., Ebeling S.H. e Phillips L.D.: *Case records of the Massachusetts General Hospital - weekly clinicopathological exercises*. N Engl J Med, 337:1532-1540, 1997.
- 36) Tagkalidis P., Bhathal P., Gibson P.: *Microscopic colitis*. J Gastroenterol Hepatol, 17(3):236-248, 2002 Mar.
- 37) Thompson W.G.: *Should a normal-appearing colorectal mucosa be biopsied?* Am J Gastroenterol, 90:336-337, 1995.
- 38) Weinstein W.M., Saunders D.R., Tytgat G.N. e Rubin C.E.: *Collagenous sprue - an unrecognized type of malabsorption*. New Engl J Med, 283:1297-1301, 1970.
- 39) Wells A.D., McMillan I., Price A.B., Ritchie J.K. e Nicholls R.J.: *Natural history of indeterminate colitis*. Br J Surg, 78:179-181, 1991.
- 40) Whitehead R.: *Colonic biopsy*. In Whitehead R.: *Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract fifth edition*. Philadelphia, Saunders, 301-450, 1997.
- 41) Yardley J.H., Lazenby A.J., Giardiello F.M. e Bayless T.M.: *Collagenous, "microscopic", lymphocytic, and other gentler and more subtle forms of colitis*. Hum Pathol 11:1089-1091, 1990.

Autore corrispondente:

Dott. P. FOCIANI
Unità operativa di Anatomia Patologica
dell'azienda ospedaliera "L. Sacco"
Via G.B. Grassi, 24
20157 MILANO

