

Gluténszenzitív enteropátia



Dr. Győrffy Hajnalka



Semmelweis Egyetem
II. Patológiai Intézet

2010. Siófok



Gluténszenzitív enteropátia = coeliakia (CD)

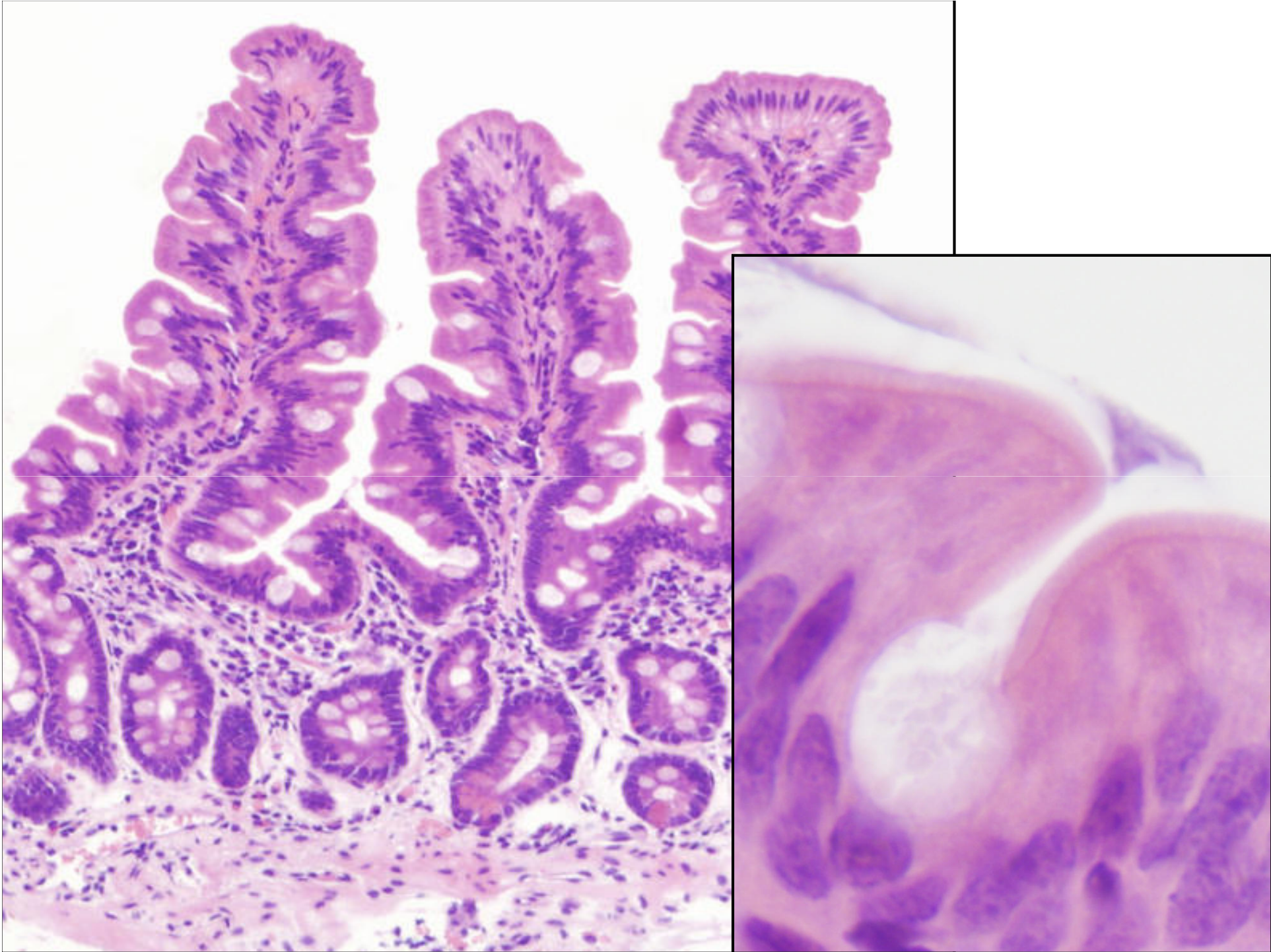
- **ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ**

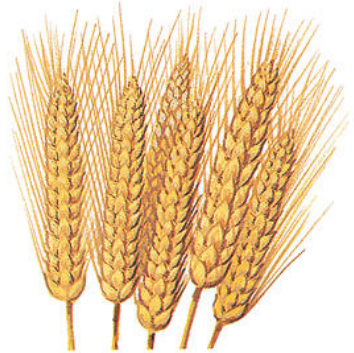
- Kappadókiái Aretaeus (I.sz. 2. sz.)

- Élethosszan tartó glutén intolerancia

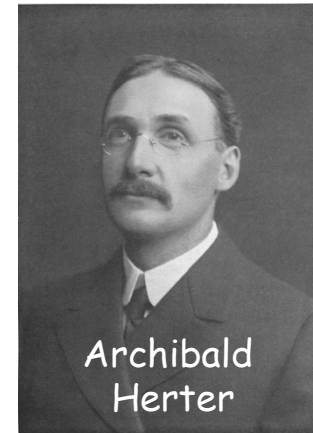


Aretaeus



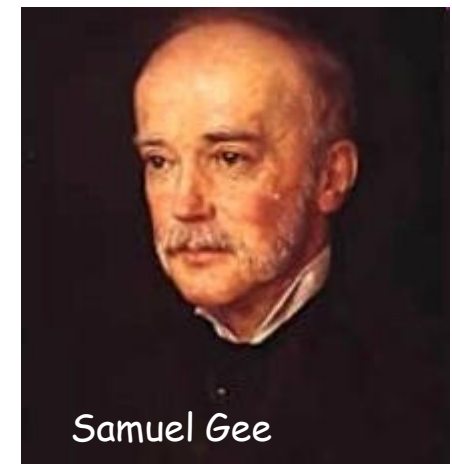


Történet



- Neolitikum (~ I.e. 9500)
- *Willem-Karel Dicke* (1905-1962): a kalászos gabonák szerepe
- *Samuel J. Gee* (1839-1911): klinikai tünetegyüttes leírása
- *Archibald Herter* (1865-1910): gabonafehérjék szerepe
- *C. Anderson és mtsai* (1952, Lancet): glutén kapcsolata
- *John W. Paulley* (1954): boholy atrophia

- **USA: Május a coeliakia hónapja**
- **2002 óta május harmadik vasárnapja a coeliakia világnapja**



- **Prevalencia**

- 1/200-300 fő

- Magyarországon kb. 1%

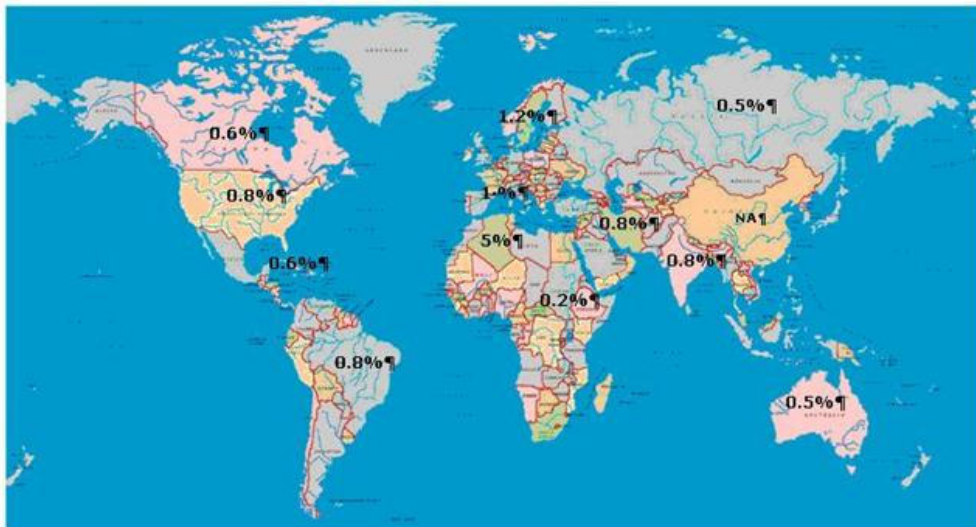
- **Genetika**

- 95%: HLA-DQ2/8

- 6. chs. HLD-DQB1
(*CELIAC1*)

- Komplex öröklés-
menet

- Familiaris



Forrás: THE STATUS OF HEALTH IN THE EUROPEAN UNION:
TOWARDS A HEALTHIER EUROPE (2007)

Szöveti transzglutamináz (tTG)

- *Walburga Dieterich (1997)*
- tTG szubsztrátja a *gliadin*
- Keresztreakció reticulinnal, endomysiummal (erek fala)
- IgA típusú antimysialis antitest mediálta immunkárosodás



Szöveti
transzglutamináz

Egyéb tényezők

- Adenovírus, Rotavírus infekció
- PROLAMINok (prolin és glutamin)
 - Búza - gliadin szerepén túl
 - Árpa - hordein
 - Rozs - secalin
 - Kukorica - zein
 - Zab - avenin



265 tünet/jel

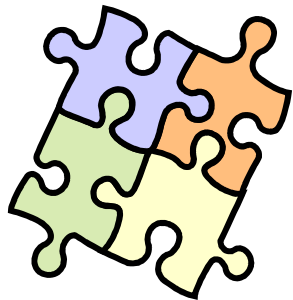
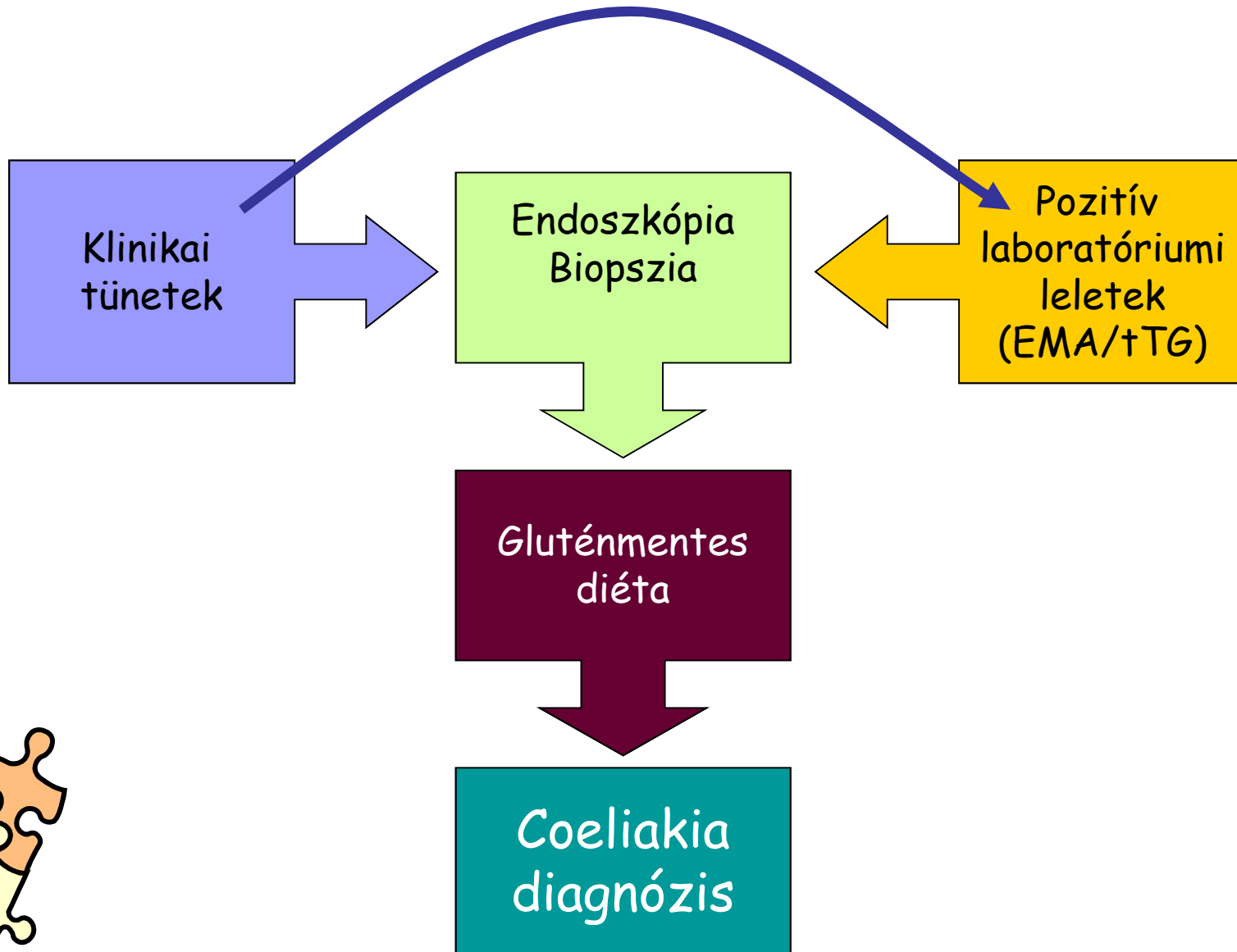
- Gastrointestinalis: malabsorpció, chron. hasmenés, puffadás, IBS tünetei, sec. laktóz-intolerancia
- Extra-GI: vitamin és ásványi anyag hiányok, infertilitás, kisebb születési súly, autoimmun kórképek, PBC, nephropathia, restriktív tüdőbet., DCM, cerebell. ataxia, demencia, neuropathia, myopathia, csont/fog fejlődési zavarok, *Dermatitis herpetiformis (Duhring)*

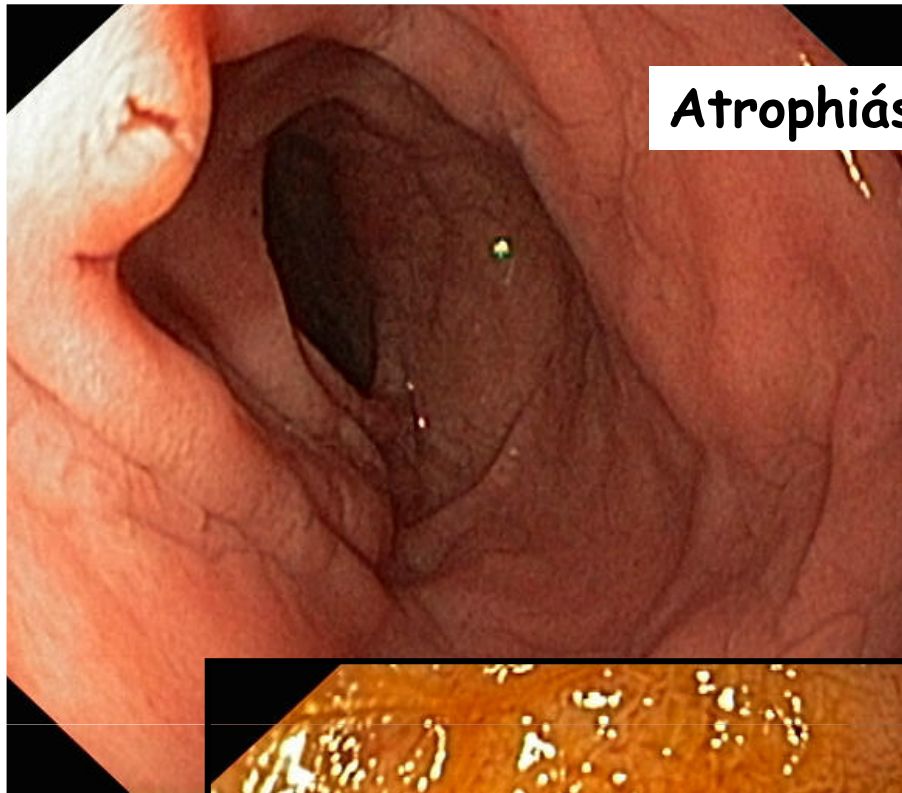
Diagnózis

- Laboratóriumi:
 - EMA (serologia)
 - **+TG (ELISA)**
 - anti-gliadin nem megbízható
- Endoszkópia
- Biopszia

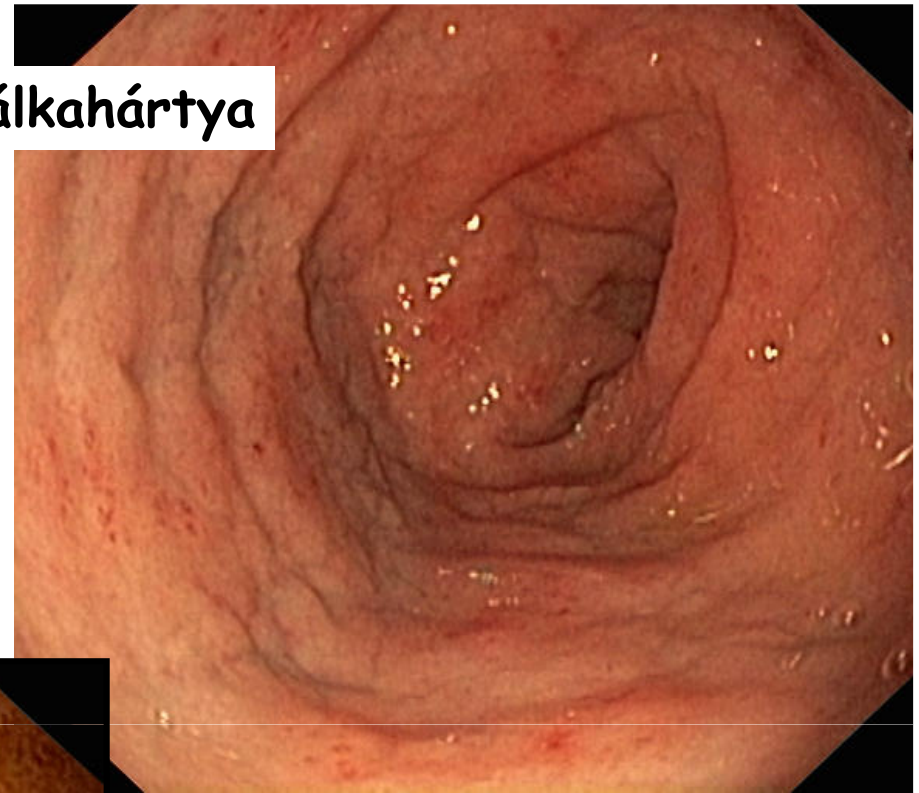


„Team munka”





Atropiás nyálkahártya



Ép nyálkahártya

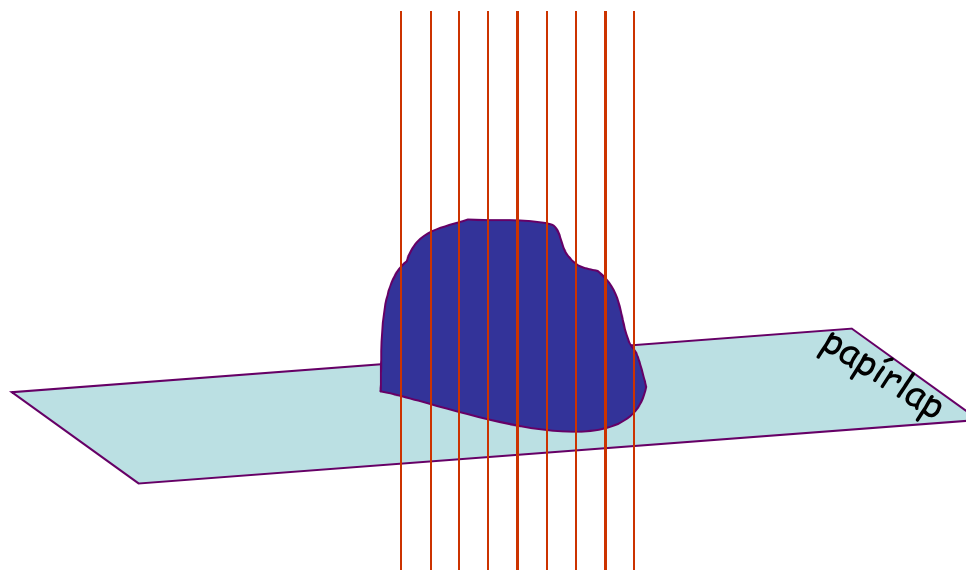
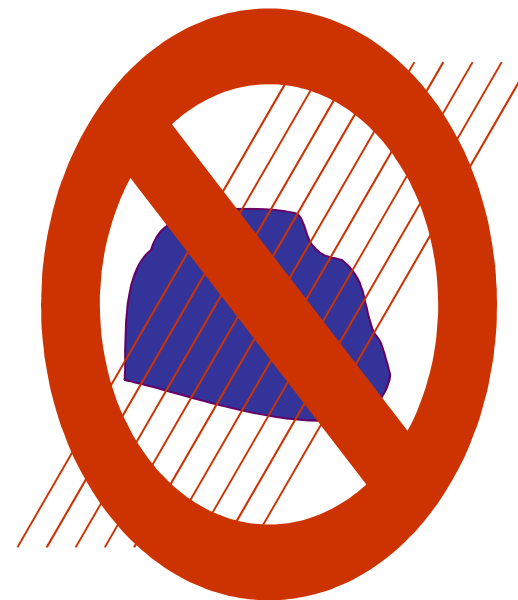
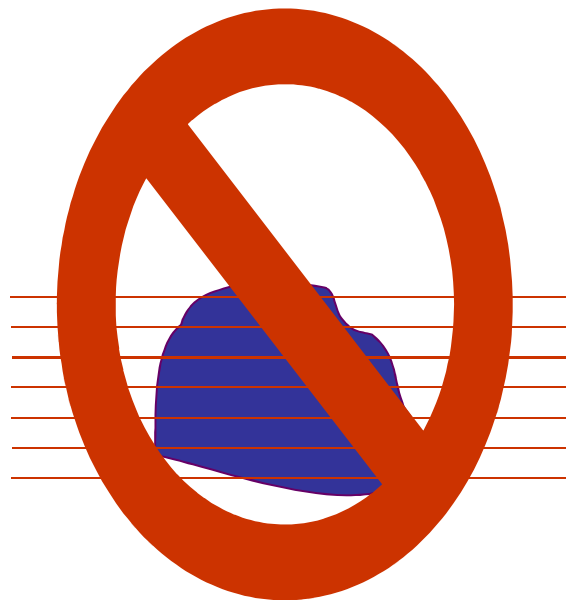
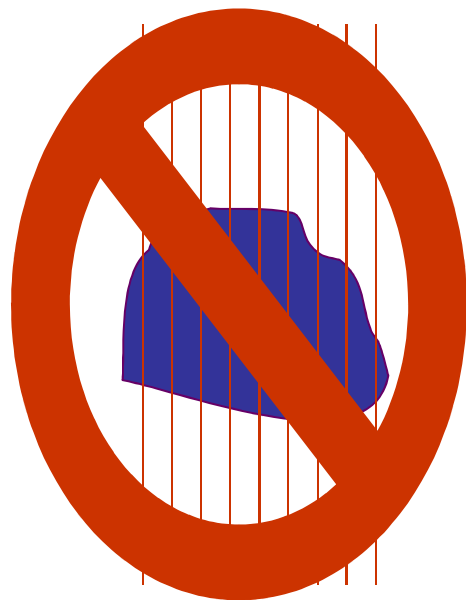
Dr. Veres Gábor szívességéből

Biopsia a duodenumból

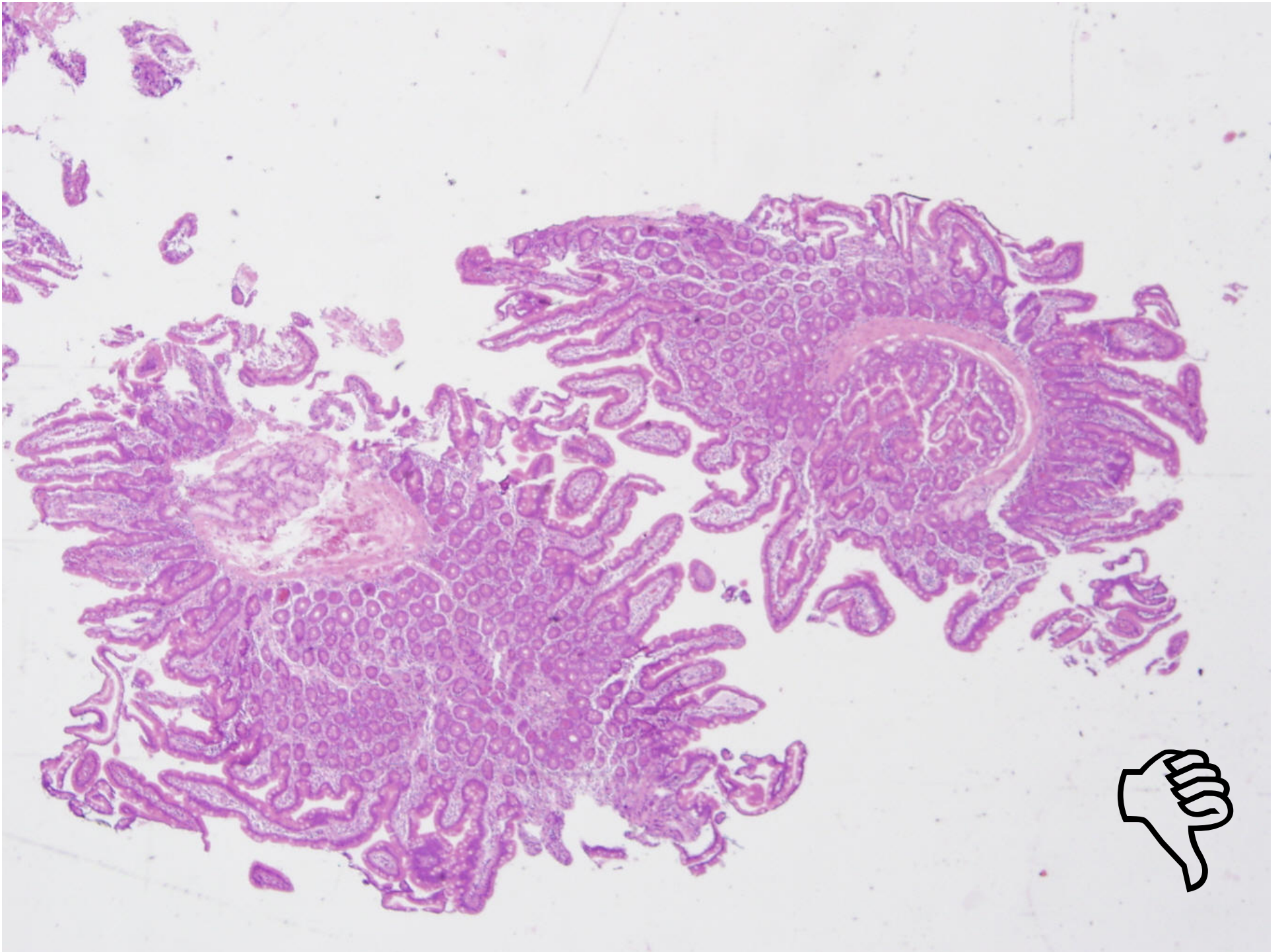
(2-3 minta)

-bulbus

-distalis duodenum

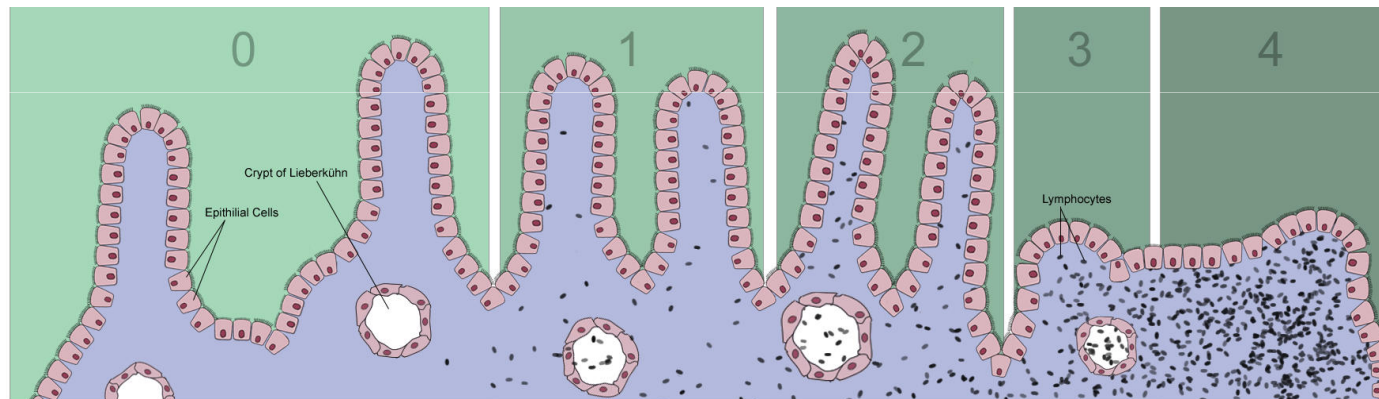






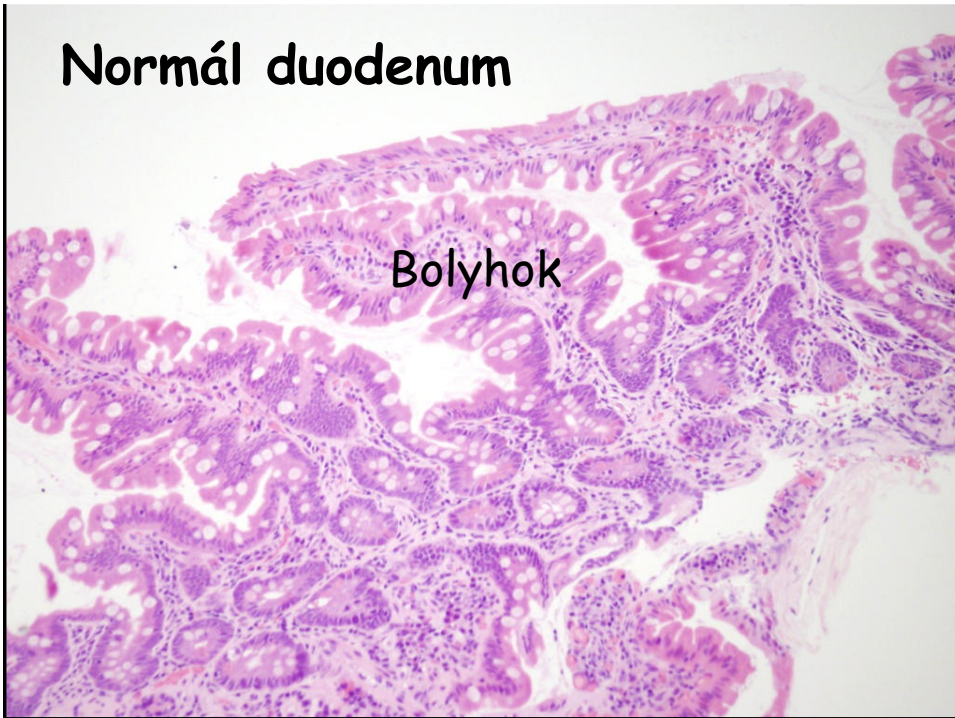
Szövettan

- áttekintés: db-szám, orientáció, mélység
- boholy/kripta arány (2,5-3<)

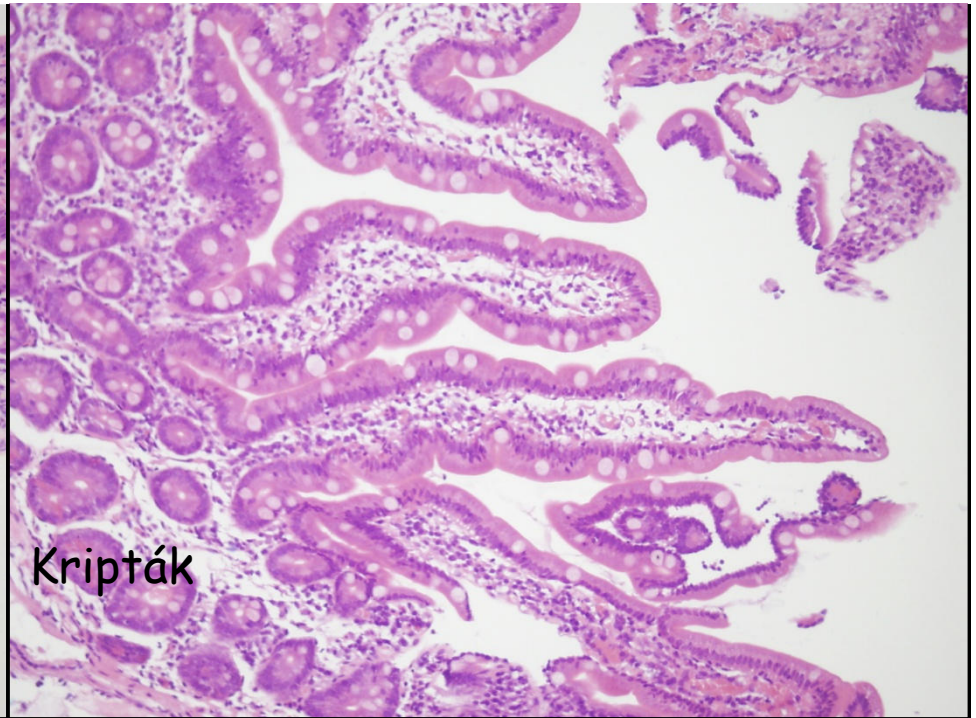


- gyulladásoos reakció (ly, pl, Eo, Ne)
- Intraepithelialis ly (IEL)

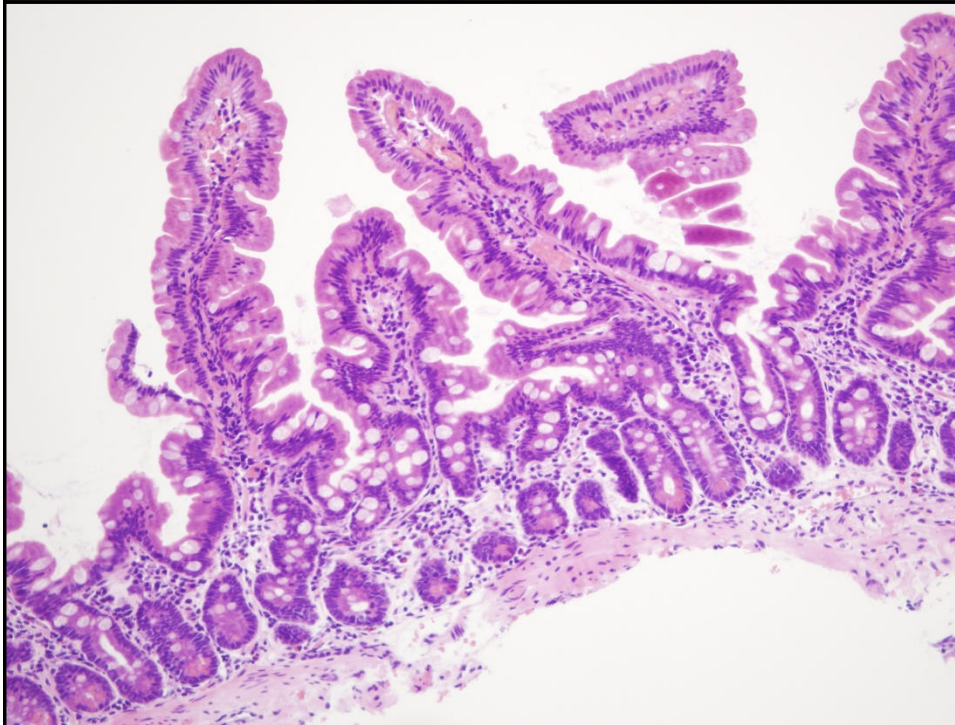
Normál duodenum



Bolyhok



Kripták



Lamina musc. mucosae

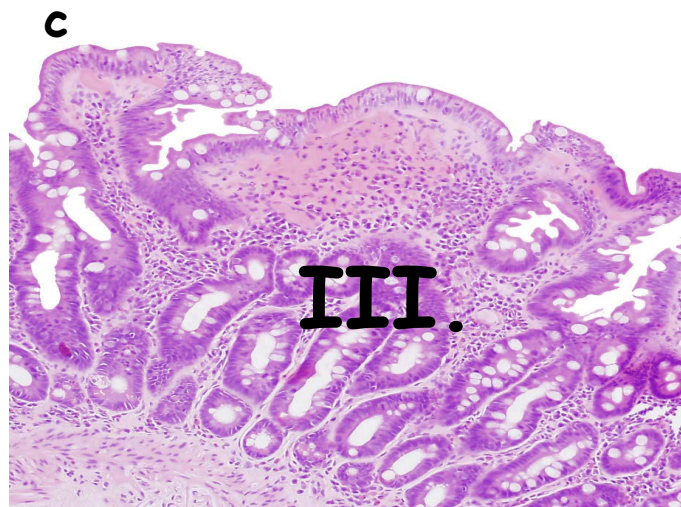
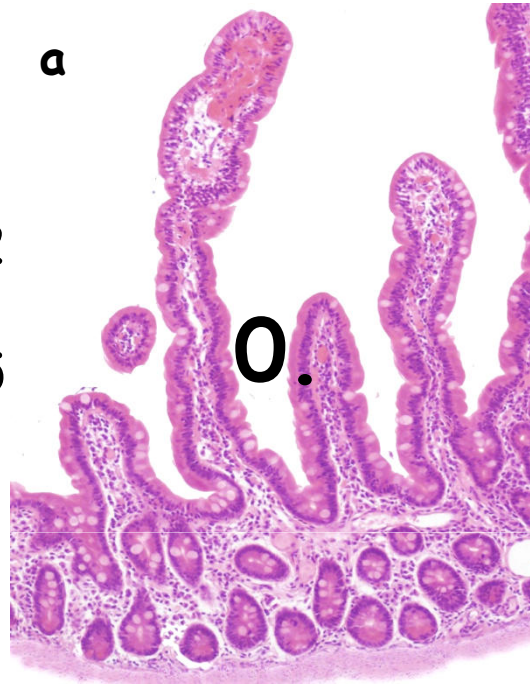
Brunner-mirigyek

Boholy-atrophia - Marsh-grade

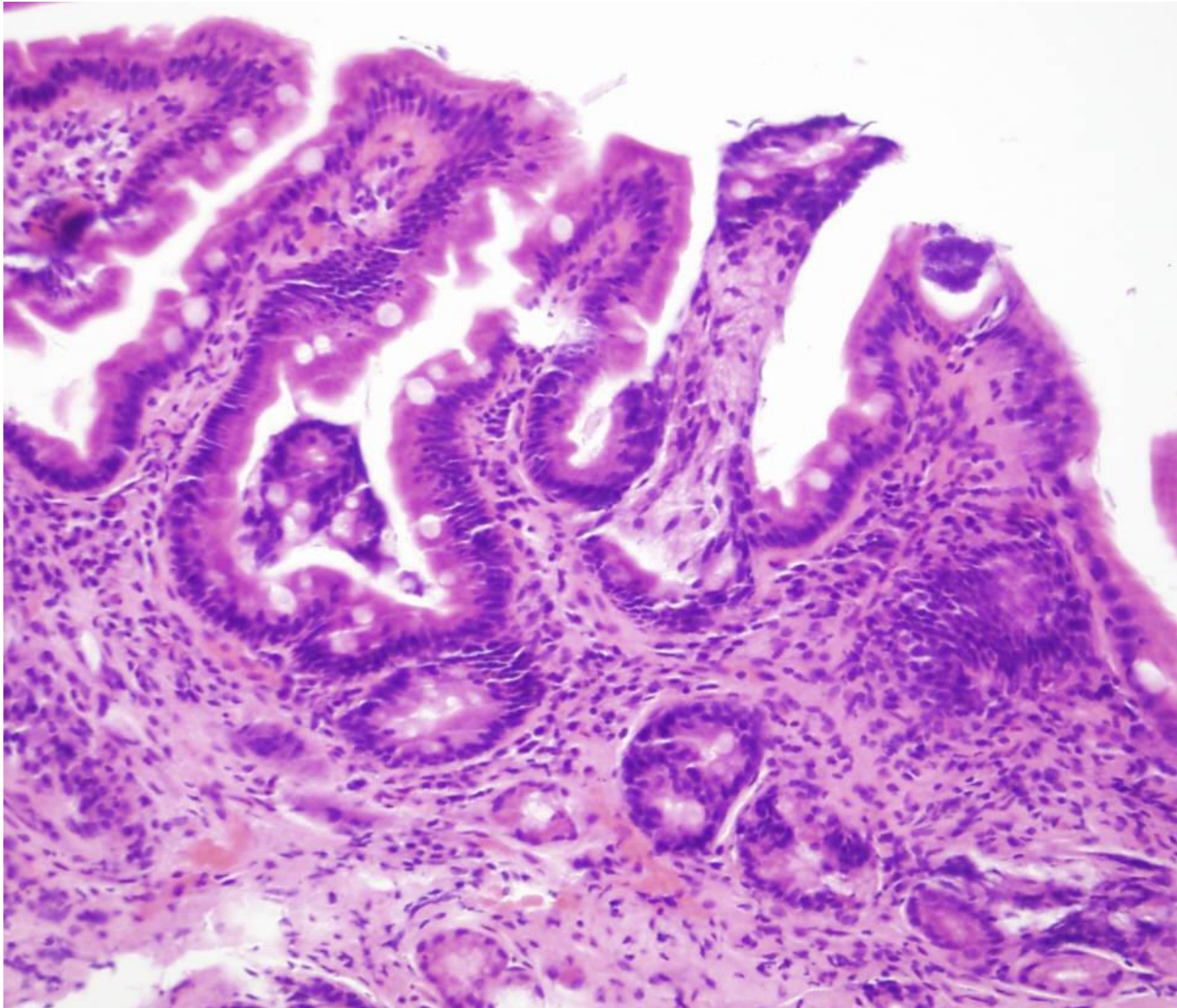
- Grade 0: normális
- Grade I: V/C 2.5-2
- Grade II: V/C 1-2
- Grade III: V/C 1-0.5
- Grade IV: V/C 0.5>

A normális V/C 2.5<

V/C=boholy/cryta arány



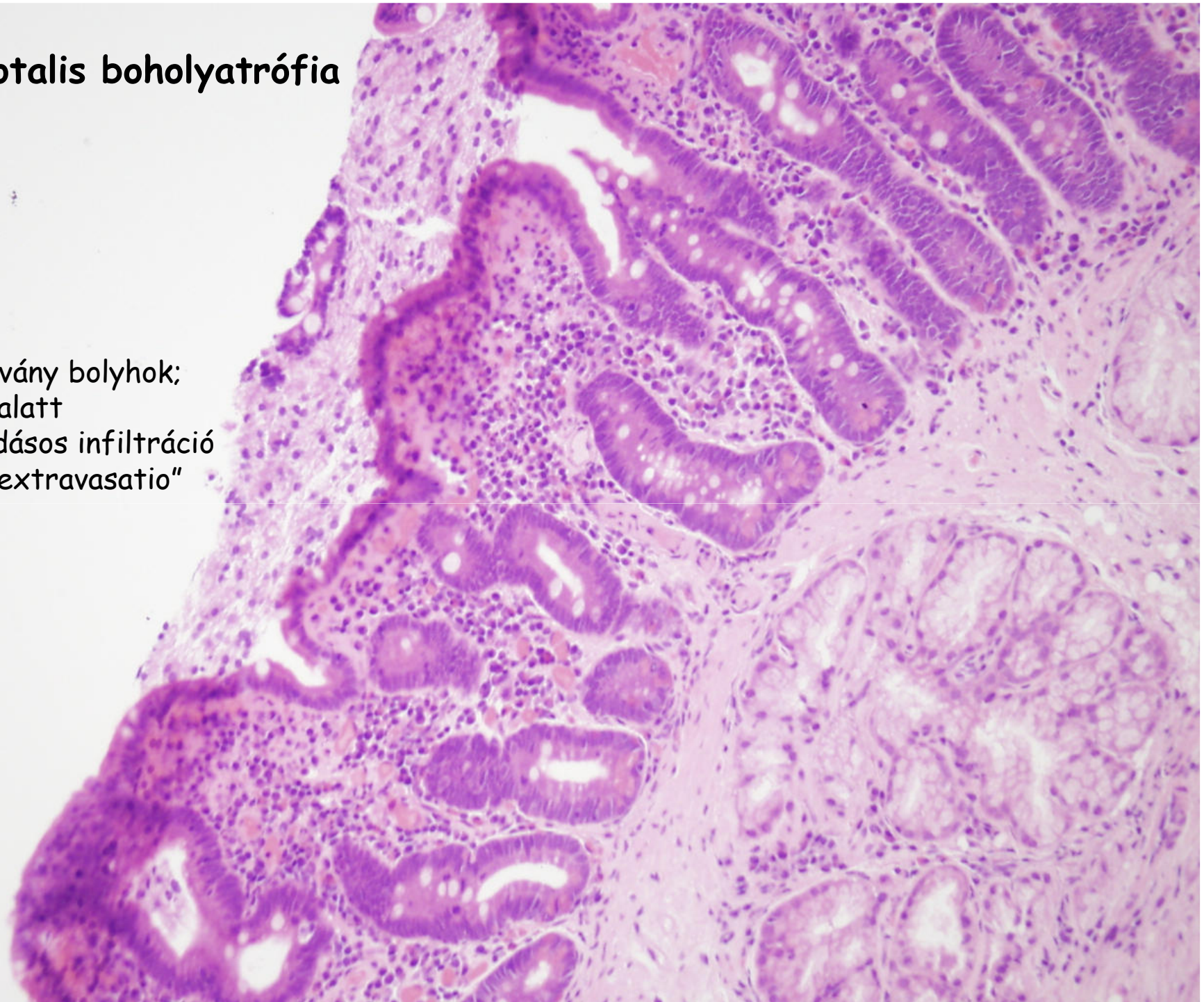
Parciális boholyatrófia



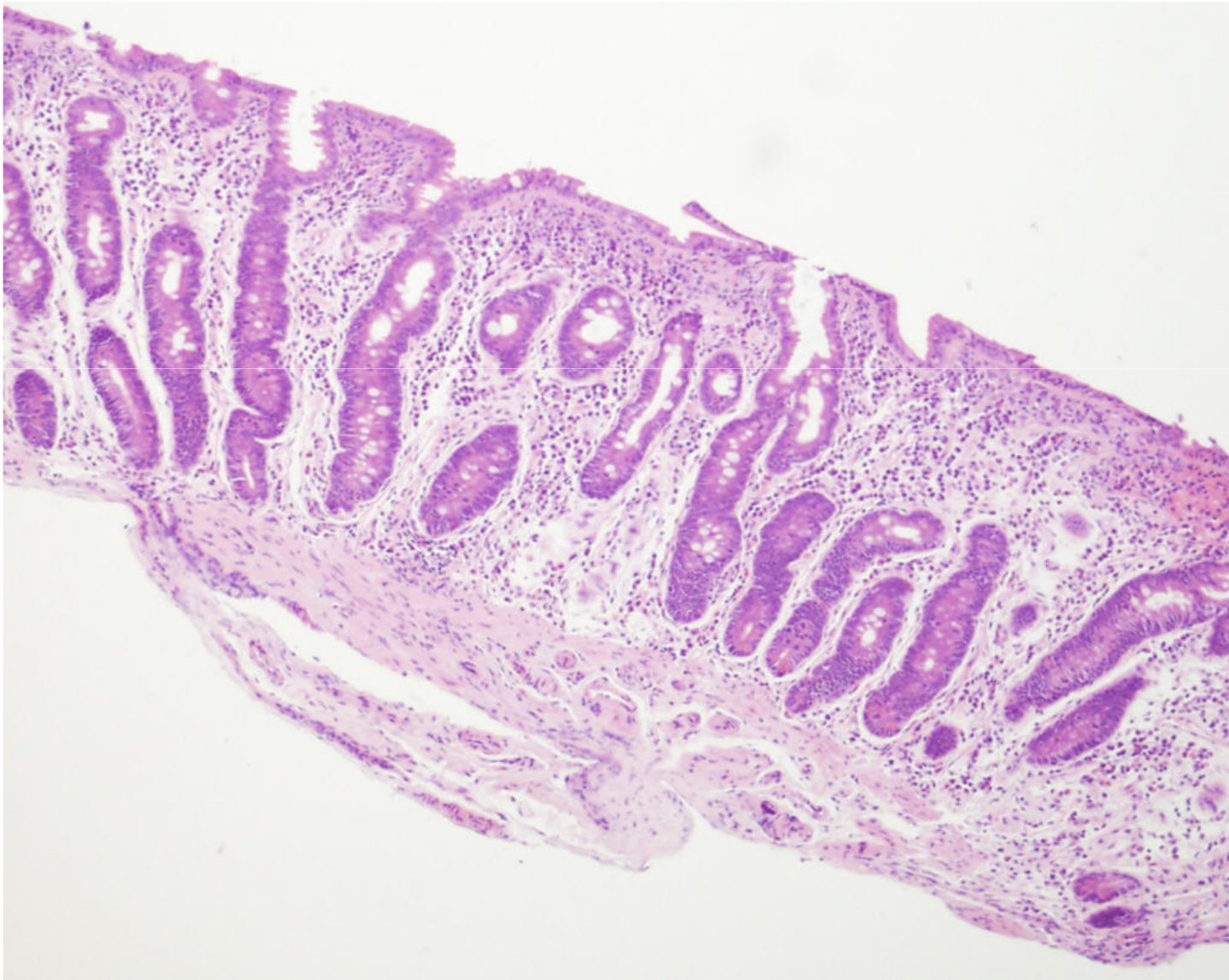
- rövidebb, vaskos bolyhok;
- V/C ~ 1
- gyulladásos infiltráció
- nyák „extravasatio”

Subtotalis boholyatrófia

- maradvány bolyhok;
- V/C 1 alatt
- gyulladásos infiltráció
- nyák „extravasatio”



Totális boholyatrófia



- lapos felszín
- nincsenek bolyhok
- kripták norm. vagy hyperpláziásak
- gyulladásos infiltráció
- nyák „extravasatio”

Oberhuber által módosított Marsh-klasszifikáció*

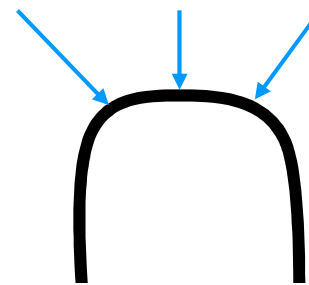
Grade	Nyálkahártya	IEL
0	Normál	40/100 >
1	Normál	40/100 <
2	Hyperplasticus kripták	40/100 <
3a	Enyhe boholy-atrófia	40/100 <
3b	Közepes fokú boholy-atrófia	40/100 <
3c	Lapos bolyhok + kripta hyperplasia	40/100 <
4	Lapos bolyhok + normális kripták	40/100 >

IEL=intraepithelialis lymphocyták

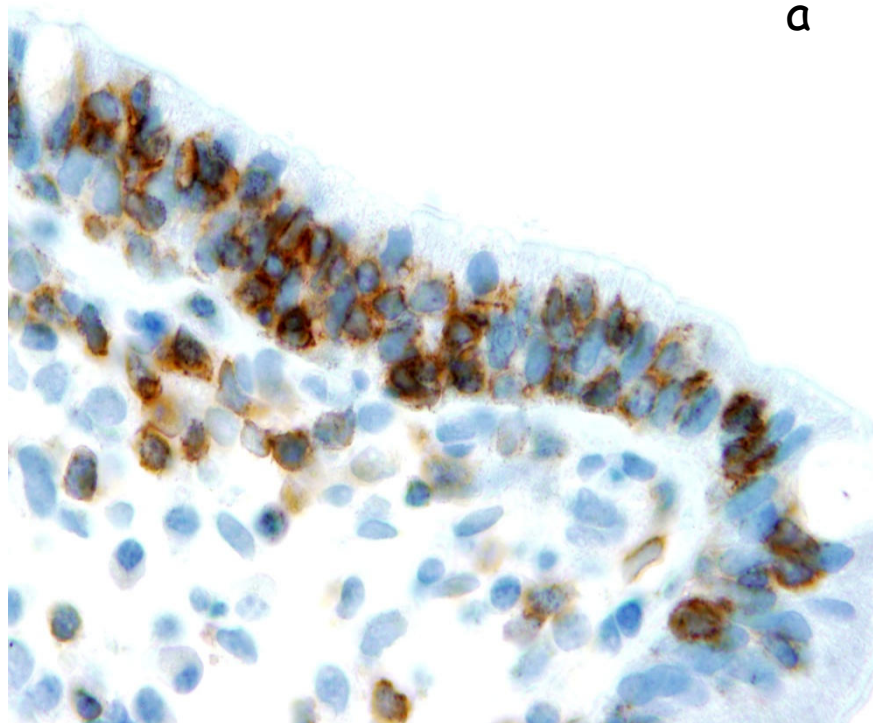
*Oberhuber G: Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother 2000, 54: 368-372

IEL (CD3)

($\gamma\delta$ T-sejtek)

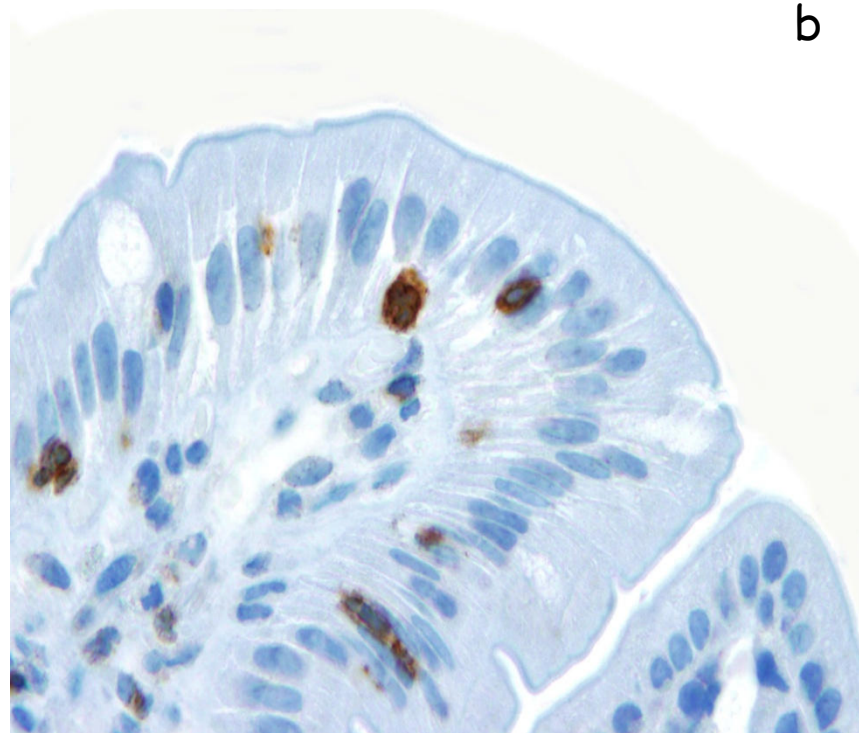


A számlálást a bolyhok felszínén végeztük



a

a. Coeliakia



b

b. Normális kontroll

Corazza - Villanacci grade (2005)

Marsh- Oberhuber	vs	Corazza- Villanacci
1	→	Grade A
2		
3a	→	Grade B1
3b		
3c	→	Grade B2
4	→	<i>Törölve</i>

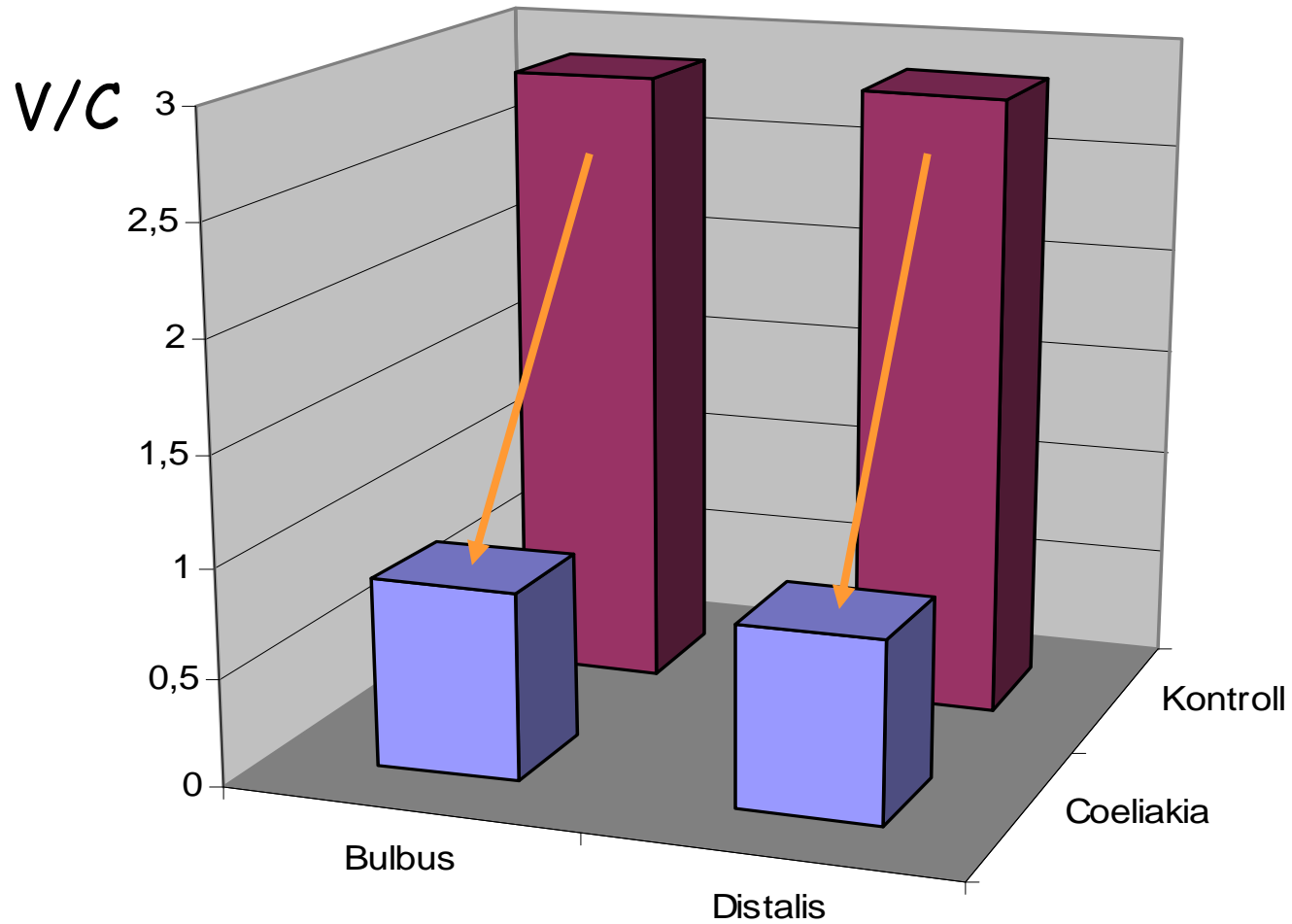
IEL szám?

- Marsh-Oberhuber 40%<
- Arikan és mtsai 30%<
 - Török populáció vizsgálata (33+35 eset)
 - 4-45% (16%) kontroll biopsziában
- Hayat és mtsai 25%<
 - 20 eset 1.8-26% IEL kontroll csop.
- Corazza-Villanacci 25%<
 - Hayat és mtsai eredményeire hivatkozik
- Goldstein és mtsai 12 IEL/villus <
 - A bolyhok oldalán is számol, az eloszlást vizsgálja elsősorban (12 eset)
 - IEL 3-22/villus CD-s betegekben

Saját eredményeink

- 33 coeliakiás gyermek duodenum mintái
- 2-17 év (átlag 6,4 év)
- Proximalis duodenum (bulbus duodeni)
- Distalis duodenum biopszia
- 14 kontroll minta
- HE-festés --- boholyatrophia (*Marsh*)
- Immunhisztokémia
 - **CD3** --- intraepithelialis lymphocyták (*Oberhuber*)
- Shapiro-Wilk *W*-teszt és Mann-Withney féle *U*-teszt (szignifikancia vizsgálat)

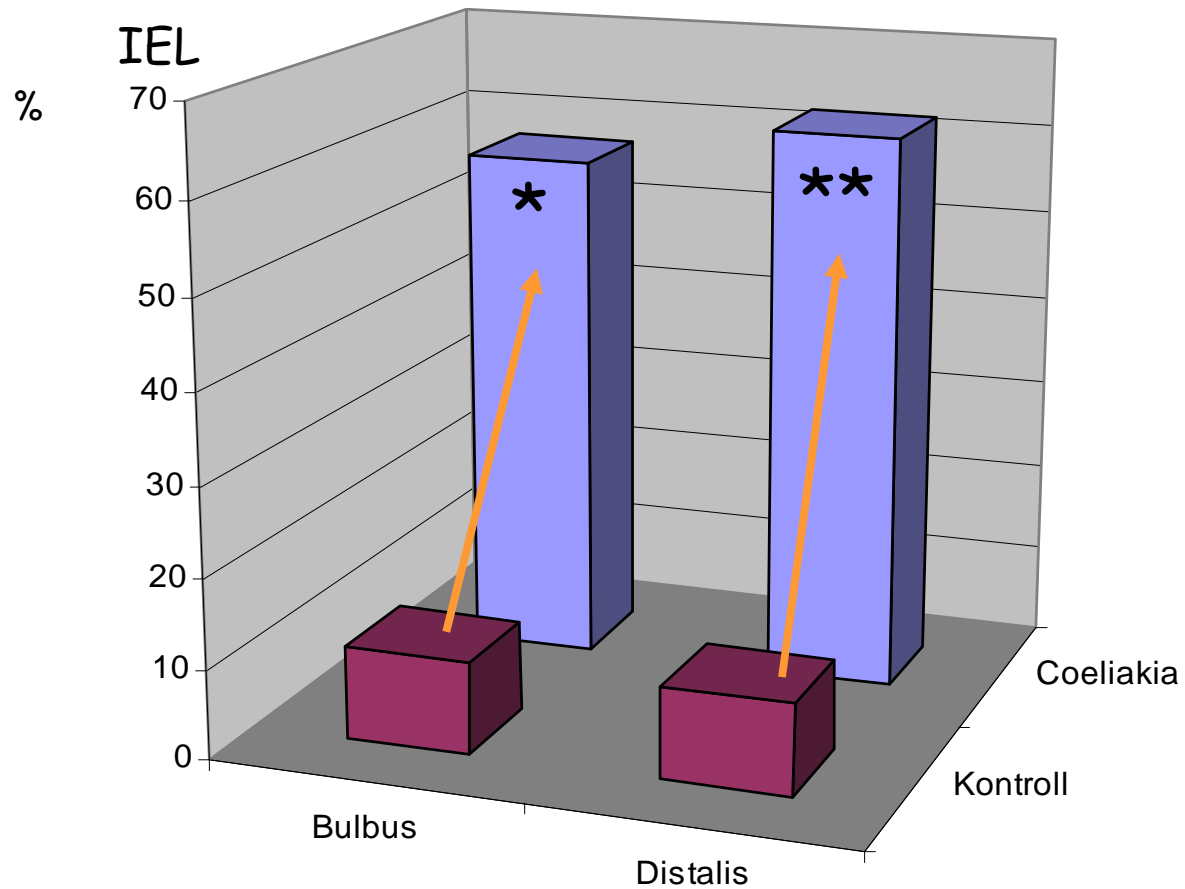
Boholyatrophia



$V/C = \text{boholy/cryta arány}$

CD3 immunhisztokémia

Kontroll	2-30%
Coeliakia	4-98%



*p=0,0258
**p=0,0064

Szövődmények

- *Diéta nélkül; refrakter CD, más eredetű sprue*
- Felszívódási zavarral kapcsolatos komplikációk
- Lymphoma
 - B és T sejtes, T-sejtes enteropathia assz. ly.
- Vékonybél adenocarcinoma (adenoma nem)
- Nyelőcső, pharynx cc ??
- Colorectalis ACC ??

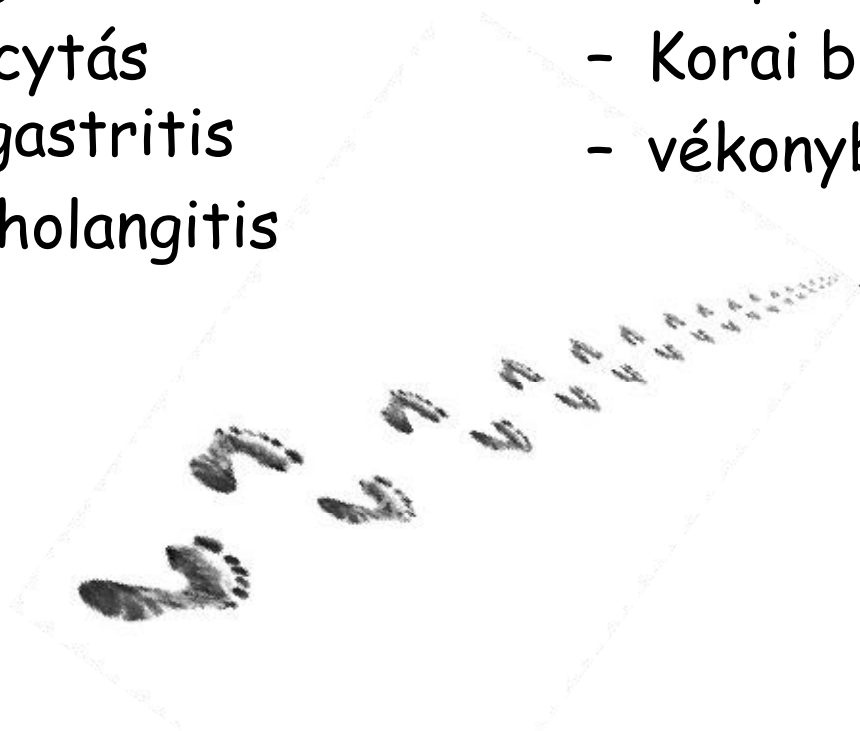
Coeliakia egyéb formái

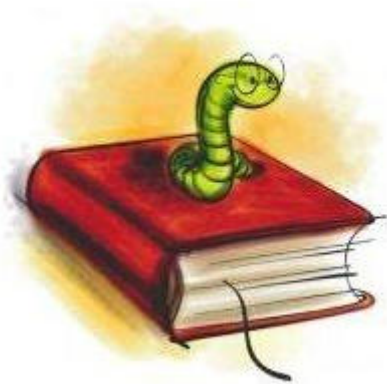
- OCCULT CD

- II collagen colitis/gastritis
- Lymphocytás colitis/gastritis
- Scler. cholangitis

- LAPPANGÓ/CSENDES

- Dermatitis herpetiformis (Duhring)
- Korai biopszia: normális
- vékonybél lymphoma





Gyakorlati útmutató

- 2-3 biopszia lehetőleg 2 helyről, de legalább a distalis duodenumból
- Orientáció
- Boholy/kripta arány meghatározása
- Egyéb: gyulladás, nyák-extravasatio, stb.
- CD3 immunhisztokémia (40%<)
- Morfológiai dg.
- VÉLEMÉNY: mód. Marsh-grade, lehet-e coeliakia, vagy sem; javaslatok

Hibák

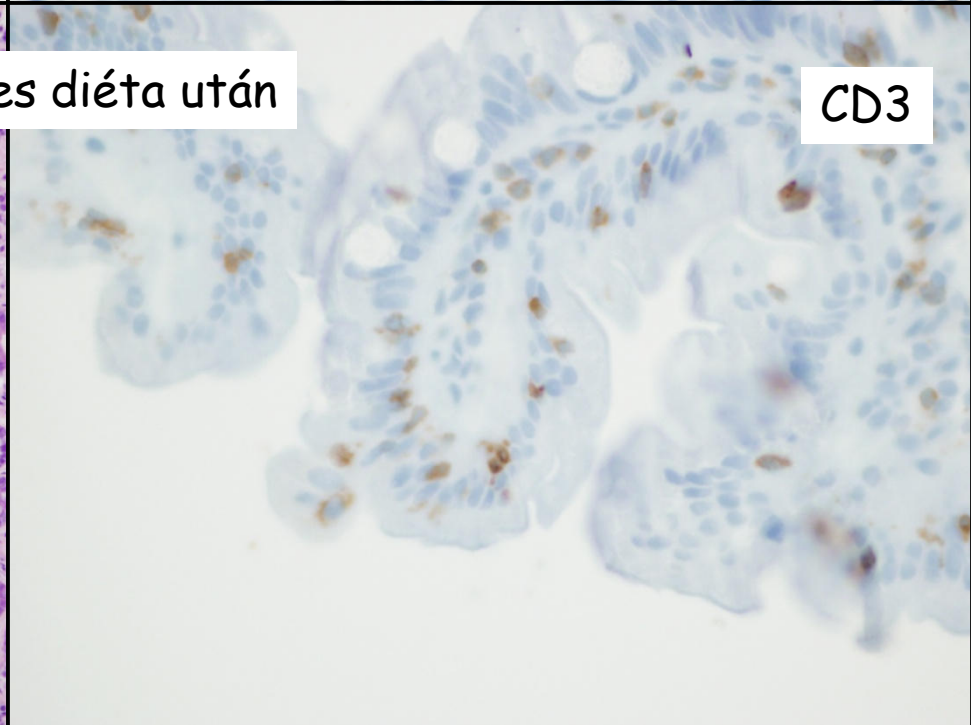
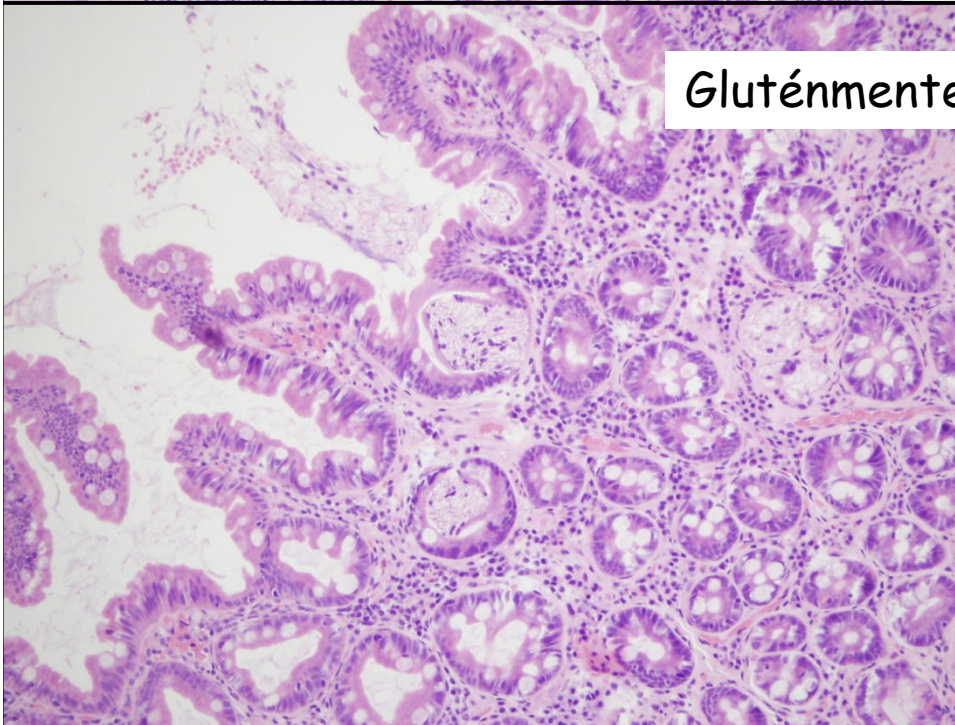
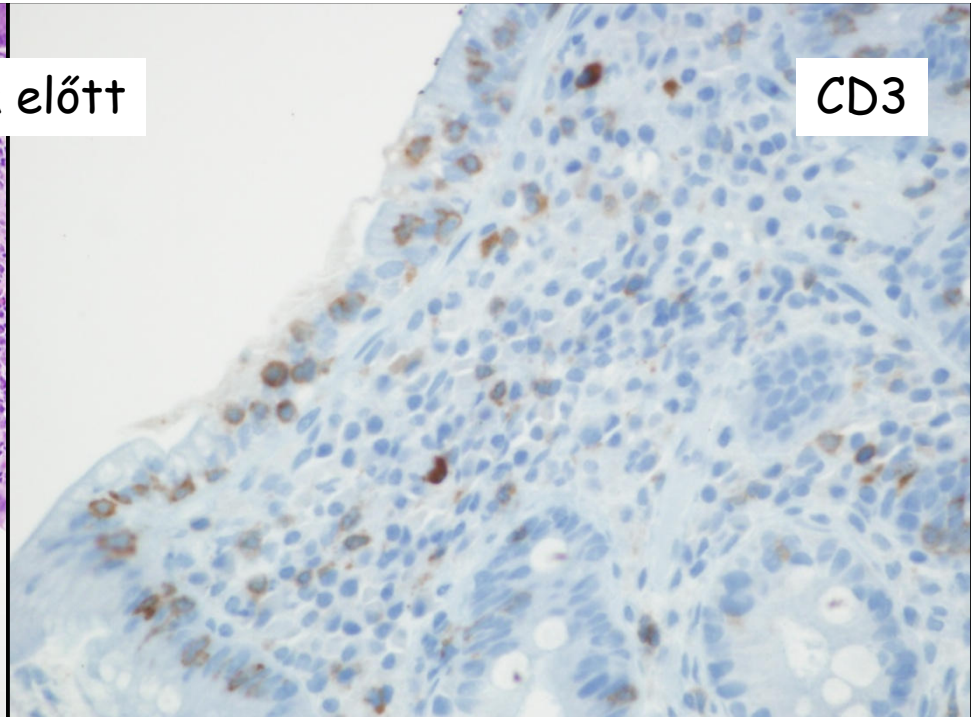
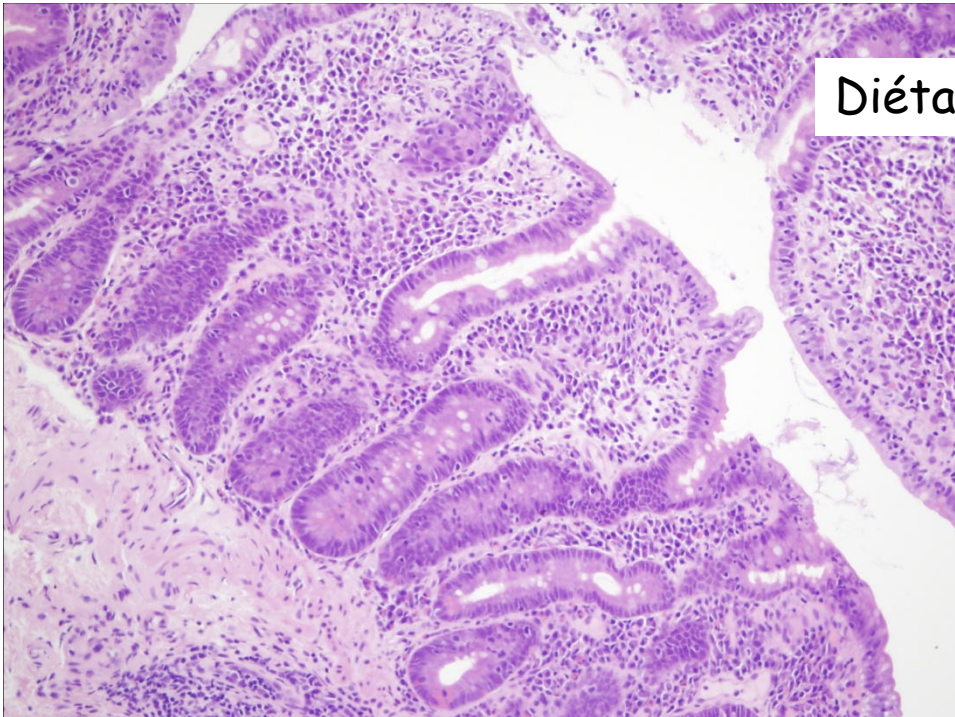
- Hiányos klinikum, nincs tTG vizsgálat
- Kevés minta
- Nem orientált
- Vastag metszet
- CD3 helyett más festés
($\gamma\delta$ T-sejtek CD2+, CD3+, CD4-, CD8-)
- Nem a bolyhok felszínén számolunk



Therápia

- Élethosszantartó gluténmentes diéta
- Javuló boholy státusz, csökkenő IE lymphocytamennyiség
- Refrakter CD: steroid, immunszuppresszió
- Zonulin gátlás (Ag prezentáció gátlása)
- Enzym-pótlás (endopeptidáz)







Irodalom



- Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue: the cytology and electron microscopy of gluten-sensitive enteropathy, with particular reference to its immunopathology. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1981, 70: 87-106
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992, 102: 330-354
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000, 54:368-372
- Goldstein , Underhill j. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:63-71
- Guandalini S, Melin-Rogovin M. Celiac Disease: Myths and facts. University of Chacago, Medical Center
- Drut R. Histopathology of pediatric celiac disease. *Pediatric and Dev. Pathology* 7, 417-418, 2004
- Arikan C, Zihni C, Cakir M, Alkanat M, Aydogdu S. Morphometric analysis of small-bowel mucosa in Turkish children with celiac disease and relationship with the clinical presentation and laboratory findings. *Dig Dis Sci.* 2007 Sep;52(9): 2133-9.
- NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. Bethesda, Maryland, USA. June 28-30, 2004
- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun;67(7):1082-7. Epub 2008 Mar 4.
- Hopper AD, Sanders DS. Obtaining duodenal biopsy specimens for celiac disease: is site as important as number? *Gastrointest Endosc.* 2009 Feb;69(2):389-90; author reply 390.
- Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2005 Jun;58(6):573-4
- Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):393-4.
- Freeman HJ. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver.* 2009 Dec;3(4):237-46.
- van Heel D A , West J. Contemporary and classical diagnosis of coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037-1046
- Diagnostic pathology. *Gastrointestinal.* Ed. Greenson JK. Amirsys, 2010
- Diagnostic criteria handbook in histopathology: a surgical pathology vade mecum. Tadrus PJ. John Wiley & Sons Ltd. 2009
- Nagy Szakal D, **Győrffy H**, Tokes AM, Arato A, Dezsofi A, Veres G. Claudin 2, 3 és 4 expressziója coeliakiás gyermekek proximális és disztális duodenumában. *Gyermekgyógyászat* 2008; 59: 5. szám 272-276
- Szakal DN*, **Győrffy H***, Arató A, Cseh A, Molnár K, Papp M, Dezsofi A, Veres G. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch.* 2010 Mar;456(3):245-50.

Köszönöm a figyelmet!

Dr. Veres Gábor
Dr. Dezsőfi Antal
Dr. Nagy Szakál Dorottya
Szebeni Bea
Dr. Sklánitzné
Samodai Erika

II. Pathológiai
Intézet
Munkatársai

Borsó cseppkövek az
aggteleki Rákóczi-barlangból

