

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi</b>			
Dokumentnamn: Kolon, rektum och anus: inflammatoriska sjukdomar			Dok. nr: G13
Framtagen av: Alexandros Arvanitis GI KVA	Utgåva: 1:5	Fastställt: 2024-12-03	Sida: 1-19

## I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier fixeras omedelbart i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

Operationspreparat klipps upp längs taenia libera innan formalinfixering.

## II. Anamnestisk remissinformation

Histologisk granskning av biopsimaterial eller tarmresektat är en viktig del av multidisciplinär bedömning. För optimal bedömning och tolkning av histologiska fynd krävs relevant klinisk information. Det rekommenderas således att remissen innehåller information om:

- indikation för provtagning/operation
- anamnes inklusive symptom, sjukdomsduration, ev. utlandsresa, komorbiditeter
- resultat av laboratorieanalyser (ev. fecesodling, f-kalprotektinnivå)
- läkemedelsanamnes
- endoskopiska och ev. radiologiska fynd
- klinisk bedömning

Vid utredning av misstänkt inflammatorisk tarmsjukdom rekommenderas i normalfallet fullständig koloskopi inklusive intubation av terminala ileum. Om misstanke om svårt inflammatoriskt skov finns kan en varsam sigmoideoskopi för initial diagnos övervägas, följd av komplett koloskopi i ett senare skede.

Minst två biopsier från varje biopsilokal rekommenderas. Antal biopsilokaler beror på frågeställningen och rutinen varierar från ställe till ställe.

Vid IBD frågeställning skall man optimalt erhålla biopsier från terminala ileum och från samtliga anatomiska delar av kolon ner till rektum. Biopsier bör tas från såväl inflammatoriskt förändrade områden som områden med endoskopiskt normal slemhinna.

Vid mikroskopisk kolit frågeställning är det adekvat med biopsier från färre lokaler vilket bör åtminstone inkludera höger och vänster kolon.

### **III. Utskärningsanvisningar för operationspreparat**

Makroskopisk fotodokumentation av resektatet rekommenderas. Mått anges och fynd med potentiellt diagnostisk betydelse beskrivs; exempelvis krypande fett, fistlar, cobblestone utseende av slemhinnan. Inflammationens utbredning skall makroskopiskt bedömas. Pseudopolypos är vanlig och kan vara svår att differentiera från äkta polyper/adenom. Rekommenderas inspektion och palpation av slemhinnan med frikostig sampling av avvikande områden. Regelrätt lymfkörteldissektion krävs inte, däremot skall mesenteriet noggrant palperas för eventuell förekomst av patologiska lymfkörtlar. Sampling kan individualiseras från fall till fall men skall i princip följa samma "design" som de endoskopiska biopsierna, dvs två skivor från alla anatomiska delar av ileum och kolon kan vara en bra strategi. Appendix bäddas enligt rutin. Frikostig sampling av alla övriga avvikande/oklara fynd är ett måste, likaså snitt från resektionsytor vilket ger operatör information om föreliggande aktiv inflammation i anastomos vilket kan leda till anastomosinsufficiens.

### **IV. Analyser**

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning. Biopsierna orienteras och paraffinbäddas. Två-tre nivåer per glas rekommenderas. Snitten färgas rutinmässigt med HE. Vid diagnostik av inflammatoriska tarmsjukdomar behövs ej rutinmässig immun- eller specialfärgning. Vid frågeställning mikroskopisk kolit kan Trikrom (alternativt VG) och/eller CD3 tillämpas vid behov.

### **V. Information i remissens svarsdelen**

Typ och utbredning av inflammation bör framstå på texten och optimalt sammanfattas och konkluderas med angivande av förenlighet med en viss diagnos och angivande av differentialdiagnostiska överväganden när sådana finns.

För detaljerad beskrivning och differentialdiagnostik av inflammatoriska tarmsjukdomar hänvisas till referenslitteratur och textböcker. I detta dokument sammanfattas diagnostiska aspekter, differentialdiagnos och pitfalls som man bör vara bekant med.

## **IBD**

### **Introduktion/bakgrund**

IBD (Inflammatory Bowel Disease) är en idiopatisk inflammatorisk tarmsjukdom. Ulcerös kolit och Mb Crohn utgör de två huvudsakliga subtyperna av IBD.

Diagnos av IBD är multidisciplinär (endoskopi, radiologi, patologi, mikrobiologi m fl), vilket betyder att om den histologiska bilden i biopsier är förenlig med IBD är detta del av underlaget för definitiv diagnos.

Definitiv diagnostik av IBD och typ av IBD via enbart patologi är däremot möjlig i resektat där man som patolog kan stå för den sammanlagda bedömningen av patologi, endoskopi och radiologi.

Implikation för patologens roll är att definitiva diagnoser/PAD utlåtanden skall i princip undvikas, termer som bild av, förenlig med, närmast diagnostisk av är att föredra.

Patologens uppgift är således att ange typ av inflammation och dess utbredning och baserad på dessa göra en bedömning huruvida en bild förenlig med IBD föreligger samt ta ställning till typ av IBD. Oftast bekräftar vi vad gastroenterologerna redan kan avgöra endoskopiskt och står själva för icke makroskopiskt bedömbara delar, såsom förekomst av granulom, infektiösa patogener eller annan oväntad patologi.

Vad som utgör bild förenlig med IBD kan definieras så brett som all inflammation i kolon och terminal ileum utan annan påvisad etiologi. Kännetecknet för IBD är att den allra oftast är en **välutvecklad kronisk** inflammatorisk sjukdom. Den stora majoriteten av övriga intestinala sjukdomar drabbar slemhinnan på ett övergående sätt (exempelvis bakteriella enteriter-”acute self limited colitis”) eller på ett annat bestående sätt med distinkta ändock diagnostiska kännetecken (exempelvis mikroskopisk kolit).

### **Kronisk inflammation**

Kronisk inflammation i tarmslemhinnan definieras i princip som ökad mängd mononukleära inflammatoriska celler (plasmaceller, lymfocyter, makrofager) i lamina propria. I de flesta tillstånden inklusive IBD rör det sig om ökning av plasmaceller.

Vad som utgör ordinär mängd plasmaceller i lamina propria kan variera mellan individer. Ytterligare är biopsilokalen avgörande för denna bedömning, då höger kolon har ett normalt ökat antal celler jämfört med vänster kolon.

Bedömningen kräver viss erfarenhet och kalibrering. Mera objektivt skall man tänka att de inflammatoriska cellerna i en normal slemhinna lamina propria uppvisar gradient - de är mera koncentrerade mot superficiella delen av lamina propria (där de utför sin fysiologiska funktion av immunsurveillance, tar hand om apoptotiska celler från ytepitelet osv) och glesare mot basala delar. Avsaknad av sådan gradient, dvs homogen cellularitet i lamina propria tyder på kronisk inflammation.

En kronisk kolit, strikt definierad som ökad mängd mononukleära inflammatoriska celler i lamina propria är ett patologiskt fynd som skall rapporteras, är dock i sig väldigt ospecifikt:

andra kroniska (ex mikroskopisk kolit) eller akuta övergående tillstånd (bakteriell enterit av några dagars duration, post-infektion m fl) kan leda till sådan bild.

### Övriga kronicitestecken

Det som särskiljer IBD från övriga kroniska koliter är dess icke övergående inflammatoriska och kryptdrabbande natur: den kroniska inflammationen är persisterande/kvarstående och leder till övriga kronicitestecken/sekundära fynd i slemhinnan som kan bara uppstå vid en persisterande och kryptengagerande inflammation. Ju mer av dessa övriga kronicitestecken/sekundära fynd man kan identifiera i det histologiska materialet, desto mer bevislig bild får man av en "välutvecklad" och persisterande kronisk inflammation. Några av dessa sekundära kroniska fynd kan väl kvarstå efter lyckad behandling och motsvarar då postinflammatoriska fynd.

- **Basal plasmacytos:** Som tidigare nämnts uppvisar normal slemhinna gradient där plasma- och övriga celler är mera koncentrerade i superficiella delar av lamina propria. Med basal plasmacytos menas att plasmaceller påträffas under kryptbasernas nivå (mellan kryptbaser och muskularis mukosa). I de typiska grava fallen kan plasmacellsinfiltratet sträcka sig neråt mot ytliga submukosan. Vid välbehandlad IBD kan det hända att plasmacytosen går bort medan diastasen mellan muskularis mukosa och kryptbaserna kvarstår.
- **Kryptarkitekturstörningar:** De intestinala kryptorna är normalt raka parallella "rör". Då inflammationen vid IBD är kryptengagerande och destruerande så påverkas kryptans arkitektur resulterande till så kallade kryptarkitekturstörningar. Diskreta kryptarkitekturstörningar är ordinära/acceptabla i rektum. Observera även att man i praktiken ofta ser diskreta- eller "pseudo"störningar i kryptarkitekturen i normal slemhinna, detta fenomen bör man kalibrera sig mot, till exempel kan kryptorna se något slingriga ut när muskularis mukosa inte medföljer i biopsin.
- **Ojämn ytkonfiguration:** Normalt skall kolonslemhinnan uppvisa en jämn ytkonfiguration. Kryptarkitekturstörningarna och expansionen av lamina propria med inflammatoriska celler vid IBD leder till ojämn ytkonfiguration, denna kan variera från diskret oregelbundet ojämn till något hyperplastisk/sågtandslik till villiform (pseudovilli).
- **Lymfoid hyperplasi:** Svårt att exakt definiera var gränsen för lymfoid hyperplasi går, men mer än enstaka små och välavgränsade lymfoida folliklar i kolon kan tolkas motsvara lymfoid hyperplasi. I ileum är det nästan omöjligt att särskilja lymfoid hyperplasi gentemot normal histologi/Peyerska plaque, av denna anledning skall kriteriet av lymfoid hyperplasi undvikas i den lokalen.

- **Panethcellsmetaplasi:** Panethceller skall normalt sett inte finnas i vänster kolon och rektum. Påvisande av Panethceller i dessa lokaler utgör därmed metaplastiskt fenomen. Man bör kunna differentiera mellan Panethceller, endokrina celler eller intraepiteliala eosinofila granulocyter. Panethceller är större celler med intracytoplasmatiska röda granulae, cytoplasman ligger ovan nukleus mot luminala sidan av kryptan där deras innehåll töms. Endokrina celler i kryptorna är små celler med nukleus mot luminala sidan och röd mera homogen ej granulerad cytoplasma åt basala lamina.
- **Panethcellshyperplasi:** Ej så väl definierad term, dvs viss kalibrering krävs. Panethceller normalt skall finnas i tunntarmen och höger kolon/transversum, fåtal och belägna inom basala delen av kryptan. Vad som är mera diagnostisk för Panethcellshyperplasi än det absoluta antalet Panethceller per krypta (som i sig ej är väldefinierat och kan uppvisa normal variation) är deras distribution, exempelvis kryptbaser som närmast uteslutande består av Panethceller, irreguljärt distribuerade Panethceller i olika nivåer av kryptan, rikligt med Panethceller i en krypta jämfört med enstaka/inga i intilliggande kryptor.
- **Pylorisk metaplasi:** Pseudopylorisk metaplasi, är förekomst av mucinösa körtlar av pyloriskt utseende istället för intestinala kryptor. I fall med riklig pylorisk metaplasi kan även foveolarisering av ytepitelet observeras. Fenomenet uppstår predominant i ileum, väldigt sällan i kolon.
- **Endokrincellshyperplasi:** Fenomen som observeras bäst post-behandling, när inflammationen lagt sig. Dåligt definierat, i praktiken ser man något iögonfallande många endokrina celler i kryptbaserna jämfört med ens kalibrering av normal slemhinna.
- **Hypertrofierad och uppsplittrad muskularis mukosa:** kan normalt i viss grad förekomma i rektum, i de övriga lokalerna skall muskularis mukosa vara tunn och jämn.
- **Eosinofila granulocyter:** Liksom i de flesta kroniska inflammatoriska tillstånden i kroppen så uppvisar ofta en kronisk inflammation i tarmen ökat antal eosinofila granulocyter i lamina propria. Eosinofila granulocyter inom kryptorna (eosinofil kryptit) eller inom kryptlumen (eosinofil kryptabscess) är vanliga vid IBD, motsvarar i sig ej inflammationsaktivitet. Ordinärt antal eosinofila granulocyter i lamina propria varierar mellan individer och generellt finns det fler i höger jämfört med vänster kolon. Fåtal eosinofila kryptiter och enstaka eosinofila kryptabscesser är acceptabla fynd i för övrigt normal slemhinna, speciellt i höger kolon.

### Aktiv inflammation

Aktiv inflammation är synonym med akut inflammation, aktiv är termen att föredra i ileum-kolon och i synnerhet vid kroniska inflammatoriska sjukdomar som IBD.

Aktiv inflammation är nästan synonym med påvisande av neutrofila granulocyter i vävnaden.

I sin mest avancerade form manifesterar som erosion/ulceration/granulationsvävnad, i övrigt som neutrofila granulocyter inom kryptepitelet (kryptiter) och/eller inom kryptlumina (kryptabscesser).

Erosioner ovanliggande lymfoida folliklar kallas aftösa erosioner.

Neutrofila granulocyter i lamina propria, marginaliserade inom lamina proprias kapillärer eller inom ytepitelet är avvikande och bör beskrivas, utgör dock inte bevis på IBD associerad inflammationsaktivitet, laxeringsbetingat fenomen är väl tänkbart och ofta förekommande. Neutrofila kryptiter/kryptabscesser är ett krav för en aktiv IBD associerad inflammation (även här finns undantag, exempelvis enstaka diskreta kryptiter i anslutning till lymfoida folliklar är känt laxeringsbetingat fenomen).

Rent pragmatiskt kan (vid typisk kronisk IBD bild och avsaknad av kryptiter/kryptabscesser) neutrofila granulocyter i lokalerna ovan uppfattas ändå motsvara minimal äkta aktivitet.

Den aktiva inflammationen skall graderas enligt tabellen nedan. Vid heterogenitet kan denna framstå på mikrotextern och högsta påvisad inflammationsgrad anges på PAD rutan.

Tabell 3. Histologisk gradering av inflammatorisk aktivitet vid kolit

Aktivetsgrad	Histologi
0 (-)	Inga intraepiteliala neutrofila granulocyter, inga erosioner eller ulcerationer
1 (lätt)	Kryptiter i < 25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i < 10% av kryptorna
2 (måttlig)	Kryptiter i > 25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i > 10% av kryptorna och/eller små foci av erosioner
3 (stark)	Ulceration eller multipla erosioner

### Granulom/epiteloida granulom.

Granulom generellt är distinkta avgränsade ansamlingar av makrofager.

Granulomen som uppstår i GI kanalen i association till IBD är oftast små, välavgränsade, epiteloida och icke nekrotiserande. Vid Mb Crohn ses granulom inom olika nivåer av lamina propria och ytliga submukosan, ofta i association till lymfoid vävnad.

Granulom anses vara ett väl övertygande för Mb Crohn tecken och särskiljande från ulcerös kolit. En stor andel av fall med Mb Crohn uppvisar dock ej granulom, dessutom är granulom inte helt specifika för diagnosen.

En segmentell, ej granulomatös, kolit kan exempelvis uppvisa typisk IBD/Mb Crohn bild som enda tänkbar differentialdiagnos medan förekomst av multipla granulom kan väcka misstanke på atypisk infektion (ex TB, Yersinia osv).

Likaså en typisk ulcerös pankolit bild kan kännas osäker vid påvisande av mucosala granulom (som kan väl förekomma vid ulcerös kolit, i så fall associerade till kryptruptur).

Förekomst av granulom är ett fynd som, absolut och starkt, stöder en Mb Crohn diagnos, men bör tolkas med försiktighet och i relation till den övriga histologiska bilden och kliniska sammanhanget.

Sammanfattningsvis, utöver Mb Crohn, kan granulom förekomma vid:

- Små kryptrupturassocierade granulom vid ulcerös kolit.
- Infektioner (TB, Yersinia, CMV mfl).
- Idiopatisk kronisk granulomatös sjukdom, CVID (common variable immunodeficiency), sarkoidos m fl.

### **Biopsier vs resektat**

I resektat har patologen diagnostiskt företräde.

Den mikroskopiska bedömningen bygger på i första hand bedömning av slemhinnan, tillkommer dock vid resektat möjlighet att bedöma hela tarmväggen och mesenteriet.

Som huvudregel skall ulcerös kolit som mest drabba slemhinnan och ytliga delar av submukosan medan Mb Crohn kan engagera hela tarmväggen (transmuralt) vilket manifesteras som kroniska inflammatoriska infiltrat djupt belägna i submukosan, inom muskularis propria och inom perimuskulära mesenteriet (ibland med så kallad "rosary bead" konfiguration av de perimuskulära lymfoida aggregaten).

Även det kriteriet bör tolkas försiktigt då mural/perimuskulär inflammation kan påvisas vid fall av ulcerös kolit, oftast mera lokaliserad i association till djupa slemhinneulcerationer eller vid andra tillstånd såsom divertikulos/divertikulit.

I resektat kan man dessutom bedöma typen av ulceration. Breda erosioner/ulcerationer ses vid ulcerös kolit medan smala djupa så kallade "fissuring" ulcerationer är mera typiska för Mb Crohn.

I praktiken är dock oftast diagnosen av UC eller Mb Crohn redan ställd preoperativt, så resektat utgör därmed mera en akademisk övning på ämnet IBD.

### **IBD diagnos**

Som nämnt ovan skall man principiellt undvika att definitivt ställa en kategorisk IBD diagnos på biopsimaterial. Vid kort anamnes, kortare än ett par månader, bör extra försiktighet iakttas.

Den histologiska bilden som är väl/bäst förenlig med IBD är den av en välutvecklad kronisk kolit utan annan förklaring.

Diagnosen är multidisciplinär och även om fallen ej diskuteras multidisciplinärt så tar vi (optimalt) del av informationen genom anamnesen (duration av symptom, utförd mikrobiologi, radiologi, läkemedel) och den endoskopiska beskrivningen och indirekt på något sätt genom att erhålla biopsier enligt IBD schemat.

Diagnos av IBD och subtypning av IBD bygger på typen och utbredningen av inflammationen. För att utbredningen skall kunna avgöras så krävs biopsier enligt IBD schema. Med eventuellt undantag för rektum skall isolerade biopsier från en enda lokal besvaras med typ av inflammation enbart, principiellt utan vidare försök till IBD diagnostik (förenlighet med IBD kan anges) och utan försök till subtypning mellan UC och Mb Crohn.

### **Ulcerös kolit vs Mb Crohn**

Det finns visst skillnader i den histologiska manifestationen av ulcerös kolit vs Mb Crohn, men den histologiska bilden är i stort överlappande. Med undantag således för påvisande av icke krypturrupturassocierade (kryptolytiska) granulom så skall den övriga histologiska bilden/typen av inflammation i sig inte kunna differentiera mellan UC och Mb Crohn.

Som exempel kan man nämna att en grav basal plasmacytos tyder på ulcerös kolit, medan aftösa erosioner och heterogen inflammationsbild inom samma biopsi eller biopsilokal tyder på Mb Crohn. Inga histologiska tecken dock är tillräckligt specifika för att definitivt kunna differentiera de två typer av IBD.

Differentialdiagnosen mellan ulcerös kolit och Mb Crohn bygger således övervägande på utbredningen av inflammationen (som kan bedömas på biopsimaterial) och djupet av inflammationen (som enbart kan bedömas på resektat).

Grundprincipen är att ulcerös kolit är en kronisk rektumengagerande ileumsparande ej granulomatös inflammation medan Mb Crohn är en segmentell kronisk inflammation med eller utan granulom och/eller ileum-engagemang. Dock finns det en del överlappning/mimicker som kan leda till felaktig diagnos/subtypning.



I praktiken blir en IBD, som inte passar med ulcerös kolit, oftast Mb Crohn.

En ulcerös kolit diagnos bygger på homogent engagemang av rektum, eller delar av rektum, med varierande utbredning i proximal riktning.

Varianter av ulcerös kolit som överlappar något och ibland felaktigt diagnostiseras som Mb Crohn är följande:

- **Ulcerös kolit med skip lesions (exempelvis så kallad cecal patch):** Typisk bild av ulcerös kolit i rektum/vänster kolon med förekomst dock av "patchy" segmentell inflammation mera proximalt, oftast i höger kolon inklusive appendixostiet. Varianten/fenomenet är välkänt vid ulcerös kolit och den segmentella naturen i sig skall inte vara kategoriskt argument för Mb Crohn.
- **Ulcerös kolit med krypturassocierade granulom.** Kryptur uppstår oftast i basala delen av kryptan, innehållet av kryptalumen kommer i kontakt med lamina propria och drar till sig makrofager ledande till granulombildning. Dessa granulom är små, tydligt belägna i nära relation till basala/mellersta delen av kryptan. Själva krypturturen går ej alltid att påvisa. Mb Crohn associerade granulom i andra hand är oftast något större och påträffas även på ställen som ej går att relatera till kryptur (subepitelialt, expansivt mellan kryptor, submukosa, lymfatisk vävnad).
- **Ulcerös kolit med backwash ileit:** UC förväntas ej på eget patofysiologiskt sätt angripa ileumslemhinnan. Terminal ileit kan dock förekomma via backwash mekanism, oftast vid grav ulcerös pankolit som engagerar caecum/valven och tycks leda till defekt valvfunktion. Backwash ileit är oftast av mildare och mera heterogen grad jmf med den påvisade i kolon inflammationen, och avtar ju mera proximalt i terminala ileum. Rör sig oftast om aktiv inflammation och/eller mild kronisk inflammation.
- **Rektumspärande ulcerös kolit:** ulcerös kolit skall "alltid" engagera rektum, engagemanget dock kan ibland vara lindrig och heterogen och ej fångas på biopsimaterial eller uppstå senare i sjukdomsförloppet. Dessa fall är svåra differentialdiagnostiskt, man skall dock ändå försöka subtypa snarare än att direkt hamna på en IBD-U (unspecified) diagnos. Differentialdiagnostiken kan dessutom ibland avgöras vid kontroll/uppföljning. Rektumspärande inflammation endoskopiskt visar sig annars ibland histologiskt inte stämma utom det rör sig om lindrigare inflammation i rektum jämfört med sigmoideum.

Mb Crohn som mimickar Ulcerös kolit:

- **Rektumengagerande Mb Crohn:** Rektumengagemang vid Mb Crohn är något ovanligare, men förekommer. Ulcerös kolit skall typiskt uppvisa homogen, väl- och bäst utvecklad kronicitetsbild i rektum medan Mb Crohn drabbar

rektum på ett lindrigare och mera heterogent sätt. Sammanfattat typisk övrig Mb Crohn/icke UC bild skall avgöra differentialdiagnosen och rektumengagemang blir i sådana fall ett "bifynd".

- **Mb Crohn pankolit:** Mb Crohn är i majoriteten av fall en segmentell inflammation, Mb Crohn pankolit kan dock förekomma. Ileum engagemang, förekomst av granulom, heterogenitet inom samma biopsi eller biopsilokal och avsaknad av accentuering av inflammation distalt i kolon differentierar åt Mb Crohn håll.

Sammanfattat all IBD bild som inte kan subtypas som ulcerös kolit kan i merparten av fallen subtypas som Mb Crohn. I sällsynta fall kan bilden vara så överlappande att en diagnos av IBD-U (IBD unclassified) eller IC (indeterminate colitis) bör ställas på biopsi-respektive resektionsmaterial. De termerna skall användas undantagsvis och försök till subtypning bör ske på efterföljande kontroller.

Observera att:

Subtypning av IBD sker på det allra första pre-behandling biopsimaterialet. Dessa biopsier ligger som grund för diagnosen. Eventuell ändring av diagnosen skall principiellt enbart kunna ske på dessa diagnosgrundande ursprungliga biopsierna.

Misstanke om felaktigt subtypad IBD kan dock väl förekomma vid kontroller, exempelvis Mb Crohn diagnos med återkommande homogen bild av proktit vid kontroller eller ulcerös kolit diagnos med ileit och granulom vid kontroller. Denna skall rapporteras som sådan med önskemål för eftergranskning av det ursprungliga materialet (om sådan ej redan finns på plats).

Kriteriet av segmentell inflammation blir oanvändbar post-behandling.

### **Praktisk approach-differentialdiagnos till ulcerös kolit**

**Enbart proktit:** merparten av fallen motsvarar ulcerös proktit. STDs ingår dock i differentialdiagnosen och skall principiellt ej gå att differentiera. Skriv in i differentialdiagnosen speciellt om distal proktit enbart, heterogen endoskopisk bild utan övre skarp gräns, heterogen ej välutvecklad eller plasmacellsrik histologi osv.

**Proktosigmoidit/vänstersidig kolit:** knappast någon tänkbar differentialdiagnos annan än UC, infektiös- eller läkemedelsorsak skulle inte visa predominans för enbart delar av kolon.

**Pankolit:** de flesta fallen av pankolit utgör manifestation av ulcerös kolit. Homogen inflammationsbild utan välutvecklade kronicitetstecken eller accentuering av inflammationen distalt innebär att infektiösa bakteriella koliter (ASLC-"acute self limited colitis") utgör en möjlig differentialdiagnos. Anamnes på symtomduration och negativ

mikrobiologi är avgörande. Observera att grava former av mikroskopisk kolit kan överlappa något med ulcerös pankolit med påvisad inflammationsaktivitet, Panethcellsmetaplasi och viss basal plasmacytos, det brukar dock ej finnas betydande kryptarkitekturstörningar samtidigt som inflammationen oftast avtar något mot vänster kolon-rektum till skillnad från ulcerös kolit. En histologisk pankolit med diskreta/inga endoskopiska fynd är nästan alltid en mikroskopisk kolit. Leta efter lymfocytos, ytepitelskada (kuboitt tillplattat mucindepleted ytepitel), förtjockat och/eller irreguljärt subepitelialt kollagenband för att differentiera åt mikroskopisk kolit.

Mb Crohn pankolit bygger i stort på påvisande av granulom.

Läkemedelstoxicitet kan mimicka IBD (exempelvis immune checkpoint inhibitors).

### **Praktisk approach - differentialdiagnos till Mb Crohn**

Det finns nästan alltid tänkbara differentialdiagnoser till Mb Crohn, alltifrån läkemedel till atypiska infektioner (TB, Yersinia, amöba m fl). Därför skall man undvika vara definitiv i sin diagnostik utom snarare ange en förenlig med Mb Crohn bild.

### **Övre GI engagemang:**

Övre GI engagemang tycks förekomma oftare vid Mb Crohn, men kan undantagsvis förekomma också vid ulcerös kolit. Annat än eventuellt påvisande av granulom så utgör övre GI engagemang ej adekvat argument åt Mb Crohn håll.

Övre GI vid IBD kan drabbas på diverse sätt, i princip all inflammation utan annan förklaring kan bero på IBD. Från patologins sida bör IBD misstanke anges vid välutvecklad kronisk och/eller heterogen inflammation vid avsaknad av annan påvisad etiologi.

### **Post-behandling:**

IBD diagnos/IBD bild kan väl ställas/påvisas på redan behandlad patient/kontrollbiopsier. Subtypning däremot till UC eller Mb Crohn skall ske på de ursprungliga diagnosgrundande pre-behandling biopsierna.

Anledningen är att inflammationen ofta blir segmentell efter behandling oavsett typ av IBD. Därutöver så kan rektum normaliseras, speciellt efter lokal behandling och inge intryck av rektumsparande inflammation.

Argument för att ifrågasätta en redan subtypad IBD kan dock förekomma, exempelvis vid:

- förekomst av ej krypturassocierade granulom på patient med UC diagnos.
- förekomst av välutvecklad proktit eller tydliga postinflammatoriska förändringar i vänster kolon och rektum på patient med Mb Crohn diagnos.

I de fallen skall argument för eventuellt fel subtypad IBD framkomma på svaret. Eftergranskning av de ursprungliga diagnosgrundande biopsierna skall dock principiellt vara ett krav för definitiv diagnosändring.

Kvarstående kronicitetstecken i avsaknad av kronisk inflammation räknas som postinflammatoriska fenomen.

### **IRA/POUCH**

Ileumdelen vid ileorektala anastomosen och vid pouch kan bli inflammerad motsvarande ileit/pouchit på ett ospecifikt eller IBD-aktigt sätt. Mekanismen är oklar och går ej att specificera på histologiskt material, IBD engagemang av kolonifierad ileumslemhinna, "backwash" mekanism, bakteriell överväxt m fl har föreslagits etiologiskt. Patologins roll är att konstatera inflammationen och graden av denna samt utesluta dysplasi.

### **DIVERSIONSPROKTIT**

Några månader till år efter anläggning av stomi kan så kallad diversionsproktit/kolit utvecklas i den "avstängda" rektum/kolon. Den histologiska bilden överlappar med IBD och båda komponenter kan finnas samtidigt. Diversionsproktit domineras av lymfoid hyperplasi medan IBD domineras av plasmacellsrik inflammation och med dessa som huvudkriterier kan man eventuellt försöka differentialdiagnostisera och/eller vikta de två olika diagnoserna.

### **DYSPLASI vid IBD**

IBD är associerad med utveckling av dysplasi och malignitet vilket föranleder regelbundna koloskopikontroller hos IBD patienter. Utöver sedvanlig konventionell (tubulära, villösa, tubulovillösa adenom) och serrated dysplasi (SSL med dysplasi, traditional serrated adenoma-TSA) som vi är vana vid att identifiera, så finns några fler ovanligare typer av dysplasi som kan misstolkas som reaktiva atypier, postinflammatoriska förändringar osv.

Beskrivna finns följande typer av dysplasi vid IBD:

1. Hypermucinös.
2. Gobletcelldeficient.
3. "Terminal epithelial differentiation", även känd som kryptcelldysplasi ("crypt only dysplasia").
4. Serrated dysplasi (SSL-lik, TSA-lik, UNS).

Exempelvis hypermucinösa områden som ej består av Gobletceller är sannolikt dysplastiska. Kärnmorfologi är avgörande (hyperkromasi, pleomorfism, pseudostratifiering) samt påvisande av proliferationsaktivitet utanför den normalt prolifererande komponenten av kryptorna (dvs på ytan).

Ki67 och p53 är i praktiken de enda immunhistokemiska färgningarna som kan bidra, men morfologi i sig skall räcka för dysplasi diagnos.

Rekommenderas frikostig konsultation med gastropatologi inriktade patologer vid tveksamma fall.

Biopsierna skall svaras som negativa eller positiva för dysplasi (typ och grad).

"Indefinite" för dysplasi termen ska användas undantagsvis på fall där reaktiva atypier vs dysplasi är svårt att skilja, oftast på aktivt inflammerade biopsier. IHC, nedsnittning och konsultation rekommenderas.

## **MIKROSKOPISK KOLIT**

Mikroskopisk kolit innefattar lymfocytär kolit och kollagen kolit, kroniska inflammatoriska tillstånd som oftast identifieras enbart mikroskopiskt (därför namnet mikroskopisk kolit), dvs endoskopin är oftast normal eller med diskreta fynd.

Anamnes av frekventa vattniga diarréer är typisk.

Mikroskopisk kolit är ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd som i sig innebär att alla de vid IBD kapitlet beskrivna sekundära kroniska inflammatoriska tecken kan i viss lindrig grad utvecklas. Dvs att diskreta kryptarkitekturstörningar, lindrig basal plasmacytos, Panethcellsmetaplasi, inflammationsaktivitet m fl kan förekomma.

Diagnos kan oftast misstänkas redan i låg förstoring med typisk bild av slemhinna med bevarad kryptarkitektur, jämn ytkonfiguration och ökad cellularitet i lamina propria. Inflammationen drabbar i princip hela kolon (dock avtagande mot vänster kolon och rektum).

Vid närmare påtitt är huvudfyndet skadat ytepitel med mucindepleted kuboitt/tillplattat snarare än kolumnärt utseende inom vilken lymfocytos identifieras (>20 intraepiteliale lymfocyter per 100 enterocyter inom ytepitelet mellan kryptorna).

Bilden mellan lymfocytär och kollagen kolit är ganska lik och överlappande. Förtjockat (>10 µm) och/eller irreguljärt kollagenband differentierar åt kollagen kolit.

Observera att det finns fall av kollagen kolit som ej uppvisar förtjockat kollagenband utom enbart irreguljariteter vilka oftast kan identifieras på HE färgade snitt och visualiseras vid behov tydligare med speciella färgningar (Trikrom, Van Gieson).

Lymfocytosen i sig kan vara svår att identifiera inom tillplattat ytepitel, CD3 kan användas som hjälp.

Observera att intraepitelial lymfocytos är adekvat huvudkriterium för diagnos av lymfocytär kolit, där resterande beskrivna fynd är sekundära kriterier. Trots detta, vid de fall med enbart intraepitelial lymfocytos och avsaknad av sekundära kriterier (vilket ej är så ovanligt vid strikt användande av >20/100 kriteriet) skall dessa fall helst besvaras som intraepitelial lymfocytos med angivande av möjliga differentialdiagnoser/etiologi; incidentellt fynd, lymfocytär kolit, läkemedelsassociation, postinfektiöst tillstånd, celiaki m fl viktad mot angivna symptom, annan anamnes samt grad och heterogenitet av lymfocytosen.

### **SCAD-segmental colitis associated with diverticulosis.**

Ospecifik eller IBD-aktig inflammationsbild kan påvisas i association med divertikulos, förkortat SCAD. Principiellt skall man inte kunna differentiera mellan SCAD och IBD rent histologiskt utan det är aktuellt eller framtida påvisande av eventuell inflammation på icke divertikulosdrabbade segment som avgör denna diagnostik.

### **Mukosal prolaps**

Mukosal prolaps kan ibland uppfattas av endoskopisterna som IBD/ulcerös proktit då tillståndet oftast uppstår i rektum där det även kallas solitärt rektalt ulcer syndrom (SRUS).

Den patofysiologiska mekanismen tycks bero på repetitiv ischemi och reparation i prolaberande slemhinna resulterande i hypertrofierad/uppsplittrad muskularis mukosa, fibromuskulärt omvandlad lamina propria och avlånga hyperplastiska sågtandande kryptor mot ytan. Erosioner är vanliga. Mucindepletion och den något sågtandade arkitekturen kan ge hyperkromatiskt pseudodysplastiskt utseende.

### **CMV**

Rutiner för CMV diagnostik kan variera från ställe till ställe. Utöver lokala rutiner så bör CMV diagnostik övervägas i följande scenarion:

1. Specifikt önskemål från inremitterande.
2. Morfologisk misstanke på CMV; påvisade virala inklusioner (ovanligt fynd och lätt att förväxla med övriga stora celler såsom ganglionceller eller bizarra stromala celler och fibroblaster i eroderade/ulcererade delar). Vid minsta misstanke skall dock CMV kontrolleras.
3. Gravt skov av tidigare välkontrollerad IBD patient.
4. Diskrepans av inflammationsgraden inom samma biopsi/biopsilokal, dvs ulcerationer med enbart lätt inflammerad bakgrundslemhinna.
5. Blandat ischemisk och IBD-lik morfologi.

### **Läkemedel**

Läkemedelstoxicitet kan efterlikna de flesta diagnoserna i ileum/kolon och tyvärr saknar vi ofta läkemedelsanamnes vid granskningstillfället, en anledning att betrakta vår diagnostik som del av ett multidisciplinärt arbete och försök att inte vara definitiva i de fallen där möjlig om än ovanlig differentialdiagnos finns.

Hänvisar till Hamdeh et al (5) för komplett lista av potentiellt toxiska läkemedel.

### **Laxerings associerad patologi**

Framkommer ofta frågeställningar om IBD där endoskopisten ser rodnad i rektosigmoideum (ulcerös kolit) eller segmentellt i kolon (Mb Crohn) utan någon motsvarande inflammation mikroskopiskt.

De fallen visar oftast enbart laxeringsassocierade fynd som är ofta förekommande i varierande grad och de är väl värda att vara bekant med.

Ödem och subepiteliala hemorragier i lamina propria, avlossning av ytepitel, tillplattade ytepitelceller, neutrofila granulocyter marginaliserade i lamina propria kapillärer och inom lamina propria, enstaka diskreta kryptiter oftast i anslutning till lymfoida folliklar, ökat antal apoptoser m fl uppstår vid olika grader och kombinationer sekundärt till laxering och kan histologiskt likna ischemisk kolit, kollagenkolit, apoptotisk kolopati m fl.

Alla våra fynd som förklarar det endoskopiska utseendet (exempelvis endoskopisk rodnad-laxeringseffekt) bör framkomma i vårt svar för att främja det multidisciplinära samarbetet och undvika fel/rebiopsering osv.

### **Infektioner**

De allra flesta infektionerna går inte att diagnostisera mikroskopiskt antingen för att mikroorganismerna är för små/liknar tarmflora (bakterier, virus) eller för att de inte samplats i de erhållna biopsierna.

Lätt identifierbart tillstånd som ofta missas är intestinal spiroketos; basofil enteroadherent bakteriematta med "brush"-lik apikalt utseende av ytepitelet. Detta kan finnas segmentellt eller diffust i biopsierna och kan visualiseras/bekräftas med Warthin Starry eller immunhistokemi. Förekomst av spiroketos eller inte bör nämnas i vårt svar åtminstone i fall med diarréer-mikroskopisk kolit frågeställning, då den utgör en behandlingsbar orsak av tarmpatologi/diarréer som liksom mikroskopisk kolit bör bekräftas/uteslutas.

Övriga bakterier går i princip inte att specifikt diagnostisera, därtill kan normalt finnas rikligt med bakterier i biopsin tillhörande normal tarmflora. Gram färgning kan teoretiskt inge misstanke på Clostridium infektion om Gram positivitet påvisas då merparten av bakterier i tarmfloran skall vara Gram negativa. Enteroadherenta bakterier kan påvisas ibland i fall med övervägande aktiv inflammation och stödjer då en diagnos av bakteriell kolit/ASLC (acute self limited colitis) snarare än IBD. Typisk övrig morfologisk inflammationsbild kan väl väcka misstanke på specifika bakteriella infektioner, såsom C.difficile med pseudomembranös kolit.

De vanligaste virala infektionerna är akuta övergående, lätt kliniskt diagnostiserade och leder sällan till endoskopi. I de sällsynta fallen där biopsier finns så blir den övervägande akuta inflammationsbilden eventuellt i kombination med virala inklusioner vägledande för att överväga diagnosen.

För CMV vg se ovan.

EBV kan detekteras latent i normal tarmslemhinna. Association till tarmpatologi kan misstänkas vid påvisandet av lymfoepiteliala lesioner och lymfocyter med aktiverat utseende. Vid påvisande av EBV bör hematopatolog konsulteras.

Parasiter är lätta att identifierbara mikroskopiskt förutsatt att de samplats.

## **VI. Administrativt:**

Då IBD är en multidisciplinär diagnos där patologen bidrar med morfologisk beskrivning av typ och utbredning av inflammation, så bör den delen reflekteras i SNOMED-kodningen. SNOMED kodningar D6255 (ulcerös kolit), D6216 (Mb Crohn) och D6214 (IBD-U och IC) kan användas vid otvetydig eller redan känd diagnos, annars är de morfologiska beskrivande av inflammation koderna att föredra.

SNOMED-koder.



T 67000 kolon UNS

T 67100 caecum

T 67200 kolon ascendens

T 67300 flexura hepatica

T 67400 kolon transversum

T 67500 flexura lienalis

T 67600 kolon descendens

T 67700 kolon sigmoideum

T 68000 rektum

D 6255 ulcerös kolit

D 6216 morbus Crohn

D 6214 IBD UNS inkl indeterminate colitis

M 32700 divertikel

M 47170 lymfocytär kolit

M 41000 infektiös kolit

M 40590 pseudomembranös kolit

M 40600 kollagen kolit

M41000 inflammation akut

M42100 inflammation akut och kronisk

M43000 inflammation kronisk

M44000 inflammation granulomatös

M 54200 ischemisk kolit

M 69726 obestämbar för dysplasi

M 69727 LGD - låggradig dysplasi

M 69728 HGD – höggradig dysplasi

M 81403 adenocarcinom

## VII. Referenser

1. Langner et al: The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practical guide Virchows Archive 2014, 464:511-527
2. Guagnozzi et al: Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms 12 World J Gastroenterol 2016 October 14; 22(38): 8459-8471
3. Odze et al: Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, Fourth Edition
4. Tominaga K et al: Diversion colitis and pouchitis World J Gastroenterol 2018 April 28; 24(16): 1734-1747
5. Hamdeh et al: Drug-Induced Colitis Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021;19:1759–1779
6. Magro et al: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 827–851
7. Choi: Non-conventional dysplastic subtypes in inflammatory bowel disease:a review of their diagnostic characteristics and potential clinical implications Journal of Pathology and Translational Medicine 2021; 55: 83-93
8. Villanacci et al: Histopathology of Non-IBD Colitis.A practical approach from the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD) PATHOLOGICA 2020;113:54-65;
9. Glickman et al: Does Rectal Sparing Ever Occur in Ulcerative Colitis? Inflamm Bowel Dis Volume 14, Number S2
10. Freeman: Segmental colitis associated diverticulosis syndrome World J Gastroenterol 2016 September 28; 22(36): 8067-8069
11. Nationellt vårdprogram för vuxna med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) 2023

