

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi			
<b>Dokumentnamn:</b> Gastrointestinal patologi – Duodenum			<b>Dok.nr:</b> GIx
<b>Framtagen av:</b> GI-KVAST Patrick Joost Ester Lörinc	<b>Utgåva:</b> 3.0	<b>Fastställt:</b> 2013-05-15	<b>Sida:</b> 1(7)

## Duodenum

### I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

Biopsitagning görs vanligtvis via endoskop och inom pediatrik praxis fortfarande till en viss del via kapsel.

Vid celiakiutredning rekommenderas att minst 4 biopsier tas från den andra/tredje delen av duodenum nedom papillnivå och minst 1 biopsi från bulbos duodeni. Biopsierna från bulben och distala duodenum ska placeras i separata preparatrör.

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

### II. Anamnestisk remissinformation.

Insändaren anger indikation för provtagningen (anamnes/diagnos och frågeställning). Relevanta labparametrar (t.ex. transglutaminas-antikroppar vid celiakiutredning) anges. Eventuella endoskopiskt upptäckta förändringar beskrivs avseende läge och utseende. Tagstället anges.

### III. Utskrifningsanvisning.

Ej aktuellt.

### IV. Analyser.

Antalet biopsier anges som laboratorieanteckning. Vid denna diagnostik är det viktigt att biopsierna orienteras så att idealisk snittriktning fås i någon av biopsierna. Biopsierna paraffinbäddas och färgas med HE. AB/PAS-färgning (pH2.5) underlättar påvisande av gastrisk metaplasi/heterotopi, bedömning av mikrovilli och möjliggör identifiering av inklusioner. Färgning för CD 3 möjliggör säker bedömning av andelen intraepiteliala lymfocyter (IEL).

## V. Information i remissens svarsdel.

De vanligaste icke-neoplastiska patologiska förändringarna i biopsimaterial från endoskopisk diagnostik är:

- celiaki
- peptisk duodenit/ulcus duodeni
- NSAID inducerad enteropati
- gastrisk heterotopi
- hyperplasi av Brunnerska körtlar
- Crohns sjukdom

Vid celiakifrågeställning bör följande parametrar bedömas:

1. biopsilokal, antal biopsier och orientering av biopsimaterialet
2. slemhinnearkitektur
  - a. villus/krypt-förhållande, villusstrukturering
  - b. krypthyperplasi
  - c. atrofigrad (partiell, subtotal eller total)
3. förekomst och fördelning av IEL
4. degeneration resp. regeneration av ytepitelet
5. inflammatorisk cellinfiltration i lamina propria

Kommentarer:

1. Korrekt orientering åtminstone i en del av biopsimaterialet är absolut nödvändigt för en tillförlitlig bedömning. Orienteringen bör kommenteras i svarsdelen (t.ex. optimalt, suboptimalt).
2. När det gäller slemhinnearkitektur brukar längden av den fria delen av villi bedömas i förhållande till de Lieberkühnska kryptornas längd. Normalt brukar talet vara större än 3:1. Hos spädbarn kan dock förhållandet vara 2:1 och accepteras som normalt. Vid krypthyperplasi noteras förlängning av kryptorna och ökad mitosfrekvens, villushöjden minskar i motsvarande grad (såväl absolut som relativt).  
Ev. villusatrofi graderas som partiell, subtotal eller total. Vid partiell atrofi uppvisar villi en reducerad höjd men höjden överstiger bredden. Vid subtotal atrofi överstiger villis bredd deras höjd och vid total atrofi saknas villös strukturering av slemhinnan.  
När det gäller atrofigradering varnas för överdiagnostik vid förekomst av Brunnerska körtlar resp. lymfoida plaques. Med den s.k. Brunnerska artefakten resp. lymfoida/Peyerska artefakten avses den avplaning av villi som kan ses i slemhinna överliggande Brunnerska körtlar liksom i slemhinna överliggande lymfatiska plaques. Peyerska artefakten ger dessutom en falsk bild av IEL. Det finns i dagsläget ingen metod att skilja de normala lymfocyter som dockar in i M cellerna i ytepitelet i anslutning till lymffolliklar från abnorm intraepitelial lymfocytos.

Också vid fynd av gastrisk metaplasi eller heterotopi bör villusstrukturen bedömas med stor försiktighet. Dessa fynd är vanliga i biopsier från bulbus duodeni och kan vid närvaro leda till att en säker bedömning är omöjlig.

3. När det gäller lymfocyter i villusepitelet så är  $\geq 25$  IEL/100 epitelceller (HE-färgning) och  $\geq 30$  IEL/100 epitelceller (CD3-färgning) kriteriet för den lättaste graden av slemhinneförändring, "duodenal intraepitelial lymfocytos" (tidigare "borderline-slemhinna"). I tveksamma fall bör alltid färgning för CD3 göras - särskilt vid avsaknad av villusatrofi. Spridda IEL förekommer normalt och vanligtvis i sidokanterna av villi nära basen. Antalet av IEL avtar dock mot villusspetsen - s.k. "decrescendo" mönster. Vid celiaki är detta mönster upphävt och man har särskilt i villusspetsarna ökad förekomst av IEL.  
Duodenal intraepitelial lymfocytos kan i fåtal fall vara det enda morfologiska korreletet till glutenenteropati vid primärdiagnostik. Fyndet kan också göras hos celiaki-patienter i kontrollbiopsier även om strikt glutenfri kost följts.
4. Vanliga, dock ospecifika degenerativa epitelförändringar vid celiaki är t.ex. kortare/kubiska enterocyter, intracytoplasmatisk vakuolisering och ställvis avsaknad av mikrovilli.
5. När det gäller inflammatorisk cellinfiltration i lamina propria så förekommer i normal slemhinna plasmaceller, eosinofila granulocyter, histiocyter, mastceller och lymfocyter. Neutrofila granulocyter är generellt frånvarande. Vid celiaki ses en ökad halt av inflammatoriska celler framför allt lymfocyter och plasmaceller. Om avsaknad av plasmaceller så överväg CVID (Common Variable Immunodeficiency Syndrome) som differentialdiagnos.

Svarsalternativen vid kliniskt misstänkt celiaki är:

- normal slemhinna.
- duodenal intraepitelial lymfocytos, ingen villusatrofi.

*Dvs. slemhinna med normal villös strukturering, men med  $\geq 25$  IEL/100 epitelceller. Bedömning bör i tveksamma fall göras med färgning för CD3 ( $\geq 30$  CD3-positiva IEL/100).*

- duodenal intraepitelial lymfocytos och partiell villusatrofi.
- duodenal intraepitelial lymfocytos och subtotal villusatrofi.
- duodenal intraepitelial lymfocytos och total villusatrofi.

Den nomenklatur vi föreslår ansluter sig vad gäller ingående fynd nära till Marsh-klassifikationen även om vi finner författarens ursprungliga terminologi mindre lämplig.

Standardiserad gradering kan göras enl. modifierad Marsh-Oberhuber (tabell 1).

Bara för informations skull vill vi nämna i sammanhanget en förenklad och mer reproducerbar gradering föreslagen av Corazza och Villanacci (tabell 2). Klassifikationen har

delat in slemhinneskadan vid celiaki i 2 kategorier: icke-atrofisk lesion (grad A) och atrofisk lesion (Grad B). Grad B lesioner är vidare indelade i B1 och B2 genom närvaron eller frånvaron av villi.

Refraktär celiaki (RCD) är en komplikation av celiaki och är definierad som persisterande villusatrofi hos en patient som håller strikt glutenfri kost. Det finns 2 typer av RCD: Vid RCD typ 1 ses intraepiteliala lymfocyter immunhistokemiskt med bevarat uttryck av CD3 och CD8 och ingen monoklonalitet påvisad med flödescytometri/PCR. Vid RCD typ 2 noteras immunhistokemiskt bevarat uttryck för CD3, men sällan uttryck för CD8. Samtidigt föreligger monoklonalitet påvisad med flödescytometri/PCR. RCD typ 2 har hög risk för utveckling av ett T-cellslymfom.

### Differentialdiagnostik

Det bör påpekas att fynd av duodenal intraepitelial lymfocytos liksom atrofi inte är specifikt och kan göras i en rad olika situationer (tabell 3). Fyndet av duodenal intraepitelial lymfocytos kan också göras vid en del autoimmuna tillstånd och också hos patienter med dermatitis herpetiformis. Det råder oklarhet vad gäller genesen till lymfocytär duodenit, som på morfologiska grunder inte kan skiljas från duodenal intraepitelial lymfocytos.

Födoämnesöverkänsligheter (komjölksallergier etc.) ger inte någon specifik bild, ibland kan eosinofili ses i lamina propria. Vid duodenit bör särskild uppmärksamhet riktas mot ev. förekomst av epiteloïdcellsgranulom och ev. förekomst av *Giardia lamblia*.

När det gäller peptisk duodenit/ulkus duodeni kan sägas att peptisk duodenit är vanligt förekommande framförallt i bulbus duodeni och är oftast associerad med *Helicobacter*-gastrit. Förändringar är ofta ojämna/diskontinuerliga och kan sålunda missas vid biopsitagning.

Vanliga mikroskopiska fynd vid peptisk duodenit är:

- gastrisk (antral) metaplasi (ev. med förekomst av *Helicobacter pylori*)
- krypthyperplasi/villusatrofi
- hyperplasi av Brunnerska körtlar
- ökad förekomst av plasmaceller i lamina propria
- neutrofila granulocyter i lamina propria eller epitel (eller i båda)
- reaktiva epitelförändringar

Gastrisk metaplasi används inte alltid som ett absolut kriterium för peptisk duodenit eftersom det kan finnas fall utan inflammation och därmed helt enkelt utgöra en anpassning till kronisk syraexponering. De flesta fall av peptisk duodenit visar dock omfattande gastrisk metaplasi.

I lindriga fall kan nästan normal slemhinna ses med endast en ökning av plasmaceller och reaktiva epiteliåla förändringar. I måttligt aktiv peptisk duodenit är epitelet infiltrerat av neutrofila granulocyter och visar minskat mucinuttryck och mer markanta reaktiva epiteliåla förändringar, såsom hyperkromasi och ökad mitosfrekvens. Gastrisk metaplasi finns vanligen. Brunnerska körtlar är hyperplastiska och kan vara framträdande i slemhinnan ovanför nivån av muscularis mucosae. Svåra fall visar erosion eller ulcus duodeni.

Neoplasier subklassificeras och graderas enl. WHO 2010. När det gäller TNM7-klassificering bör uppmärksammas att definitionen av pT1a/b följer den som finns för ventrikel.

När det gäller diagnostik av neuroendokrina tumörer, GIST och maligna lymfom hänvisas till motsvarande KVASt-dokument. Angående papilltumörer hänvisas till kommande KVASt-dokument för gallblåsa/gallvägar.

## VI. Utformning av diagnostext.

Se ovan under V.

## VII. Administrativt.

### SNOMED-koder.

T 64000	duodenum UNS.
M 47170	lymfocytinfiltration/duodenal intraepitelial lymfocytos.
M 58005	partiell atrofi.
M 58006	subtotal/total atrofi.
E 4416	Giardia lamblia.
M 41000	akut inflammation.
M 73330	gastrisk metaplasi.
M 26080	gastrisk heterotopi.
M 72000	hyperplasi.

Vid fynd av atrofi (t.ex. M 58005 eller M 58006) ska inte koden för duodenal intraepitelial lymfocytos användas.

## VIII. Övrigt.

### Referenser:

*Vårdprogram/Nationella riktlinjer*

- ”Celiaki hos barn och ungdomar” 2012  
[http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram\\_reg.html](http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_reg.html)
- “Nationella riktlinjer för handläggning av celiaki hos vuxna” 2013  
[http://www.svenskgastroenterologi.se/riktlinjer\\_gastrenterologi](http://www.svenskgastroenterologi.se/riktlinjer_gastrenterologi)

*IEL*

- Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S: **Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?** *Journal of clinical pathology* 2002, **55**(5):393-394.

- Veress B, Franzen L, Bodin L, Borch K: **Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited**. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004, **39**(2):138-144.
- Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, Lahr B, Talley NJ, Agreus L: **Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study**. *Gastroenterology* 2010, **139**(1):112-119.

#### *Klassifikation*

- Marsh MN: **Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge**. *Gut* 1990, **31**(1):111-114.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H: **The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists**. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999, **11**(10):1185-1194.
- Corazza GR, Villanacci V: **Coeliac disease**. *Journal of clinical pathology* 2005, **58**(6):573-574.
- Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, Chioda C, Albarello L, Bartolini D, Donato F: **Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease**. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007, **5**(7):838-843.
- Rubio-Tapia A, Murray JA: **Classification and management of refractory coeliac disease**. *Gut* 2010, **59**(4):547-557.

#### *Internationella guidelines*

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C *et al*: **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease**. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012, **54**(1):136-160.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R *et al*: **World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease**. *Journal of clinical gastroenterology* 2013, **47**(2):121-126.

#### *Översiktsartiklar*

- Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R: **Coeliac disease: an update for pathologists**. *Journal of clinical pathology* 2006, **59**(10):1008-1016.
- Serra S, Jani PA: **An approach to duodenal biopsies**. *Journal of clinical pathology* 2006, **59**(11):1133-1150.
- Walker MM, Talley NJ: **Clinical value of duodenal biopsies – beyond the diagnosis of coeliac disease**. *Pathology, research and practice* 2011, **207**(9):538-544.

#### *WHO*

- Sheperd NA, Carr NJ, Howe JR, Noffsinger AE, Warren BF. **Carcinoma of the small intestine**. In: *WHO classification of tumours of the digestive system. Volume 3*. 4th edition. Edited by Bosman FT, et al. Lyon, France: IARC Press; 2010: 98-101.

**Tabell 1:** Modifierad Marsh-Oberhuber klassifikation – duodenum

Marsh-Oberhuber typ	IEL/100 epitelceller	Krypthyperplasi	Villusatrofi
Typ 0 – normal	-	-	-
Typ 1 – infiltrativ lesion	≥25	-	-
Typ 2 – hyperplastisk lesion	≥25	+	-
Typ 3a – destruktiv lesion	≥25	+	Partiell
Typ 3b – destruktiv lesion	≥25	+	Subtotal
Typ 3c – destruktiv lesion	≥25	+	Total

**Tabell 2:** Corraza-Villanacci klassifikation

Marsh-Oberhuber typ	Corraza-Villanacci grad
Typ 0 – normal	-
Typ 1 – intraepitelial lymfocytos	Grad A
Typ 2 – krypthyperplasi	
Typ 3a – partiell atrofi	Grad B1
Typ 3b – subtotal atrofi	
Typ 3c – total atrofi	Grad B2

**Tabell 3:** Differentialdiagnostik vid celiaki med eller utan atrofi

Intraepitelial lymfocytos utan villusatrofi	Villusatrofi med eller utan intraepitelial lymfocytos
Helicobacter gastrit	Peptisk duodenit
Läkemedel (t.ex. NSAID, PPI)	Födoämnesöverkänsligheter (t.ex. komjölksallergi)
Infektiös duodenit (t.ex. viral, Giardia lamblia, Cryptosporidia)	Infektiös duodenit
Autoimmuna tillstånd (t.ex. RA, SLE, lymfocytär tyreoidit, Typ 1- diabetes)	Bakteriellt överväxt
Födoämnesöverkänsligheter (t.ex. komjölksallergi)	IgA-brist
IBD	CVID (Common Variable Immunodeficiency Syndrome)
Lymfocytär duodenit	Läkemedel (t.ex. NSAID)
Bakteriellt överväxt	