

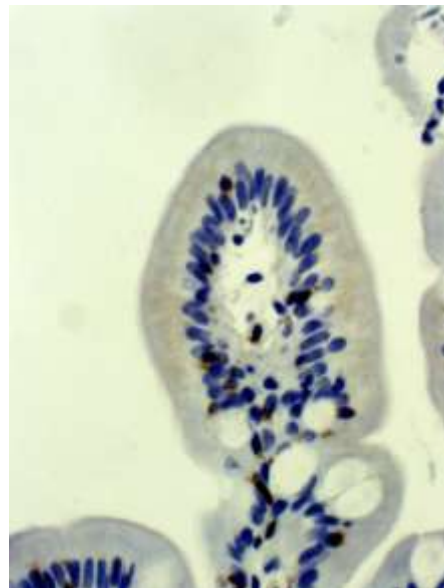
Tot allò que sempre ha volgut saber sobre l'enteritis limfocitària i mai s'ha atrevit a preguntar

Dra. Maria Esteve Comas. Hospital Universitari Mútua de Terrassa
Dr. Eduard Cabré Gelada. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

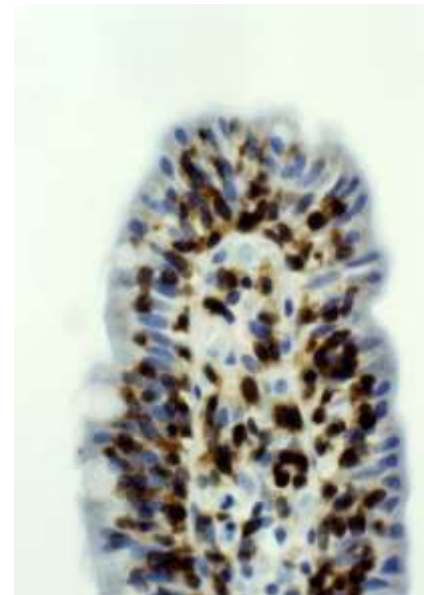




Diagnosticar una enteritis limfocítica,
te alguna importància?

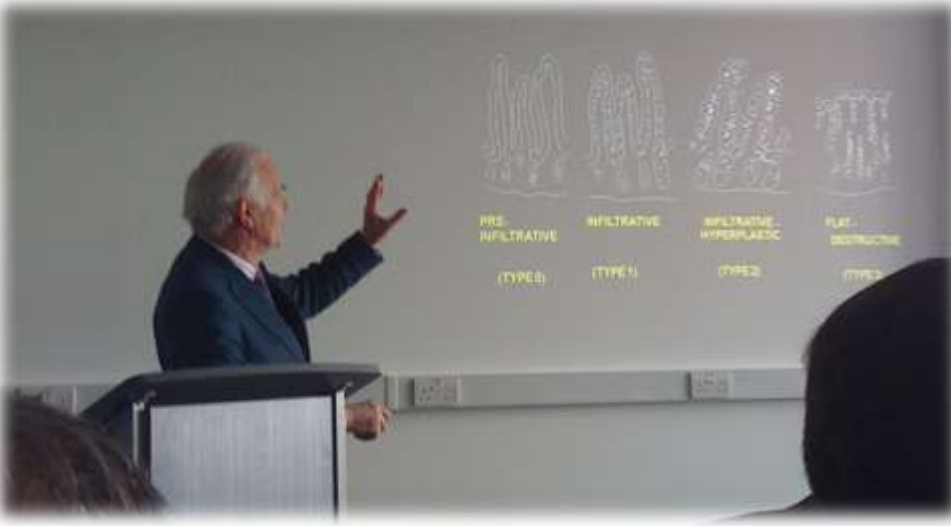


Velositat normal



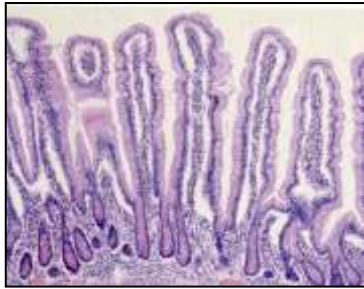
Enteritis limfocítica

Michael Marsh
Universitat de Manchester
Març 2013



Espectre histopatològic de la malaltia celiaca

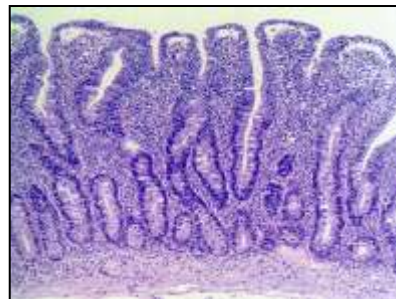
Marsh MN. Gastroenterology 1992; 102:330-54



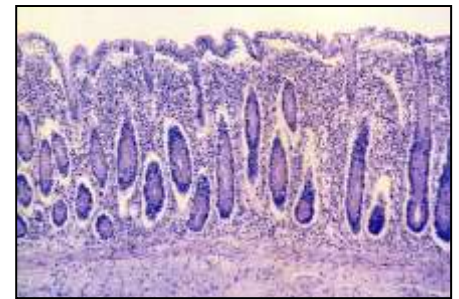
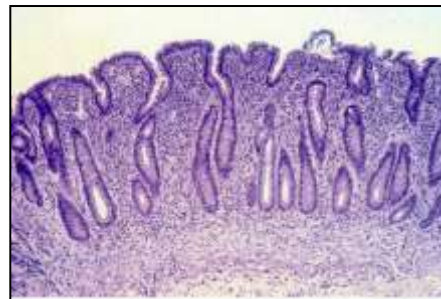
Tipus 1:
Lesió infiltrativa



Tipus 2:
Lesió hiperplàsica



Tipus 3:
Lesió destructiva
Atròfia



First-degree relatives of 82 DQ2+ patients

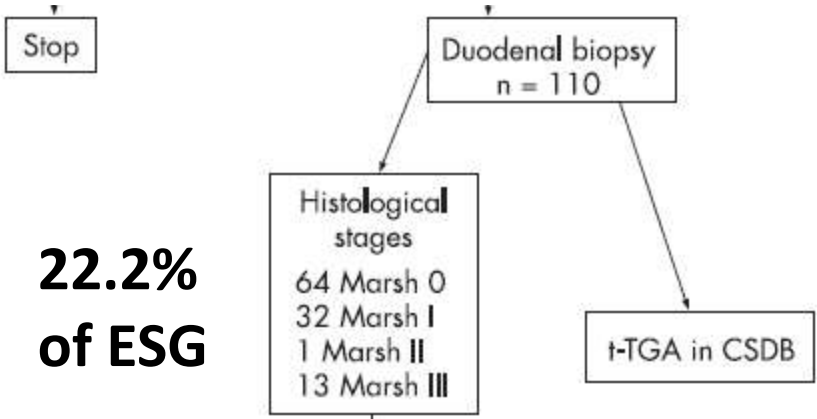
52 relatives missing

Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis

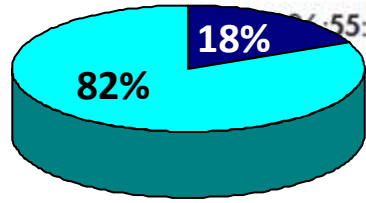
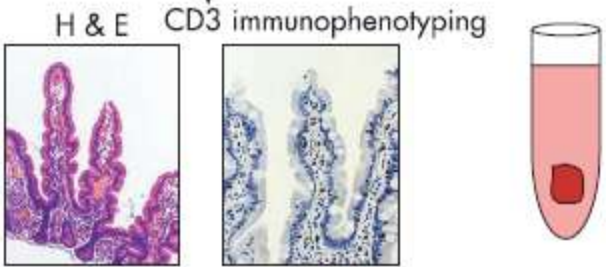
M Esteve, M Rosinach, F Fernández-Bañares, C Farré, A Salas, M Alsina, P Vilar, A Abad-Lacruz, M Forné, M Mariné, R Santaolalla, J C Espinós, J M Viver, Barcelona Coeliac Disease Study Group



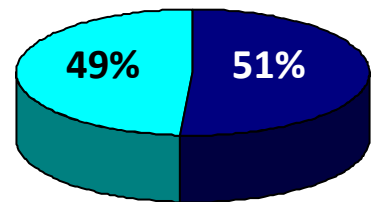
doi: 10.1136/gut.2006.095299



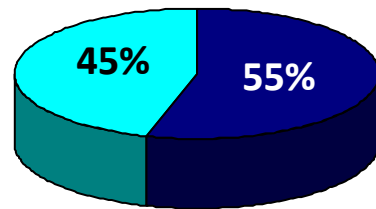
22.2% of ESG



Marsh 0



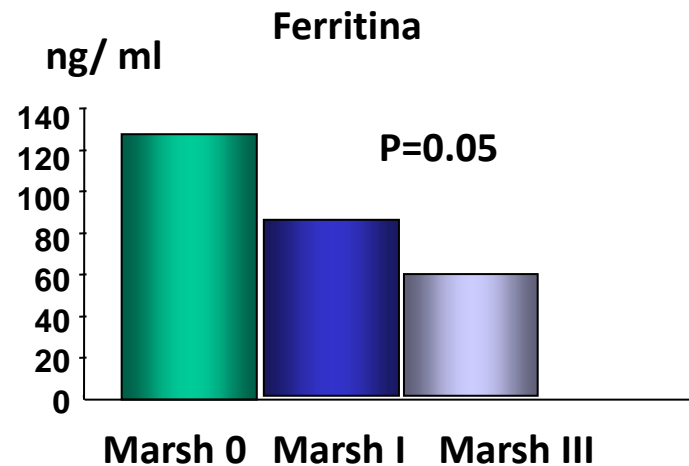
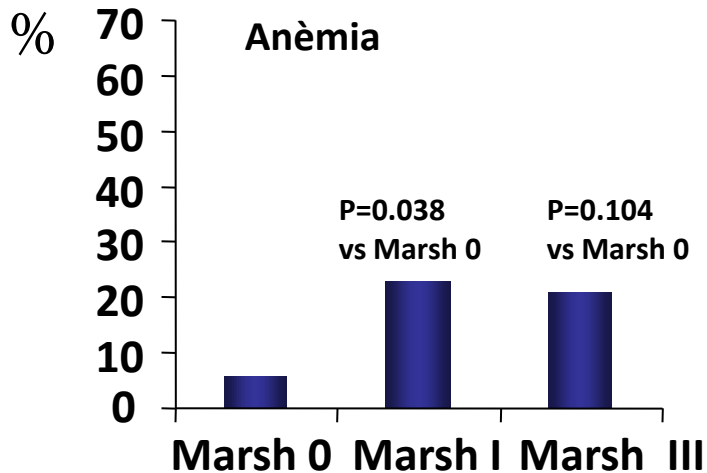
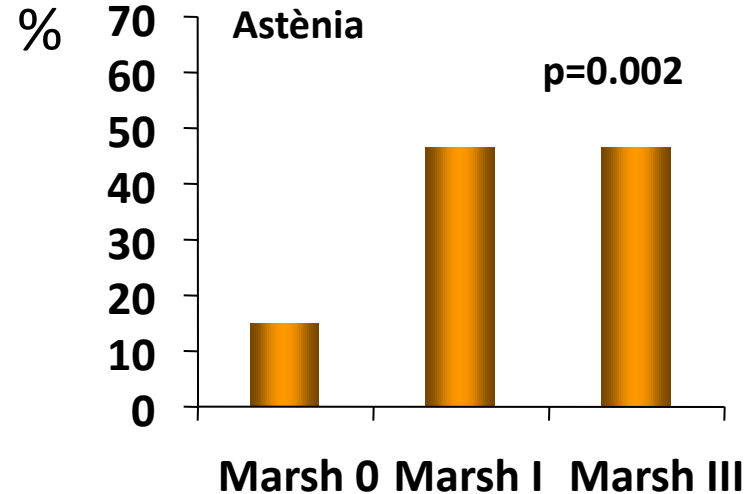
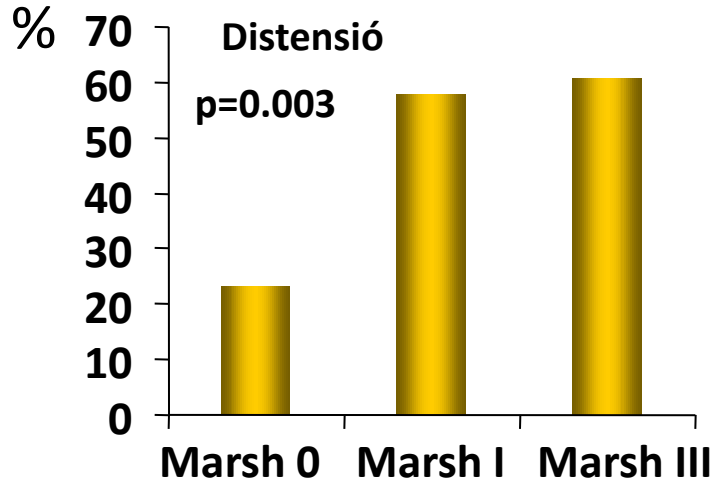
Marsh I



Marsh III

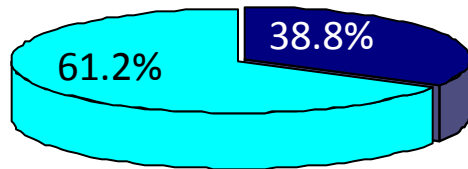
p=0.01

Freqüència de manifestacions clíniques relacionades amb la gravetat histològica

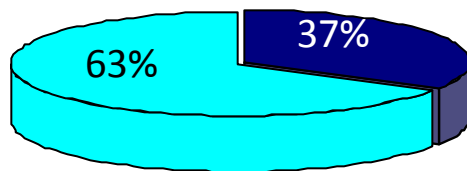


Manifestacions clíniques relacionades amb el grau d'afectació histològica

MARSH III



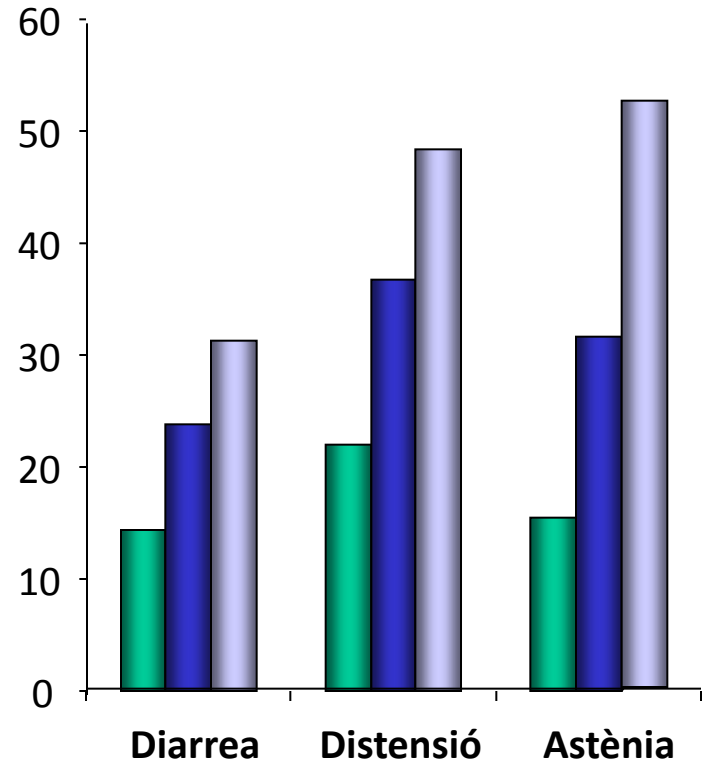
MARSH I



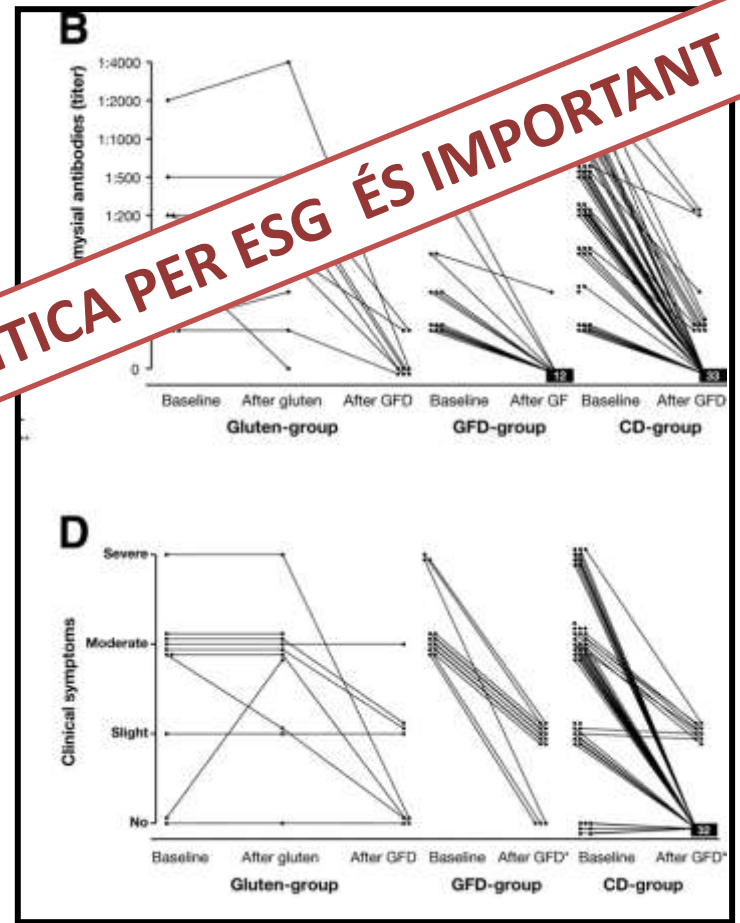
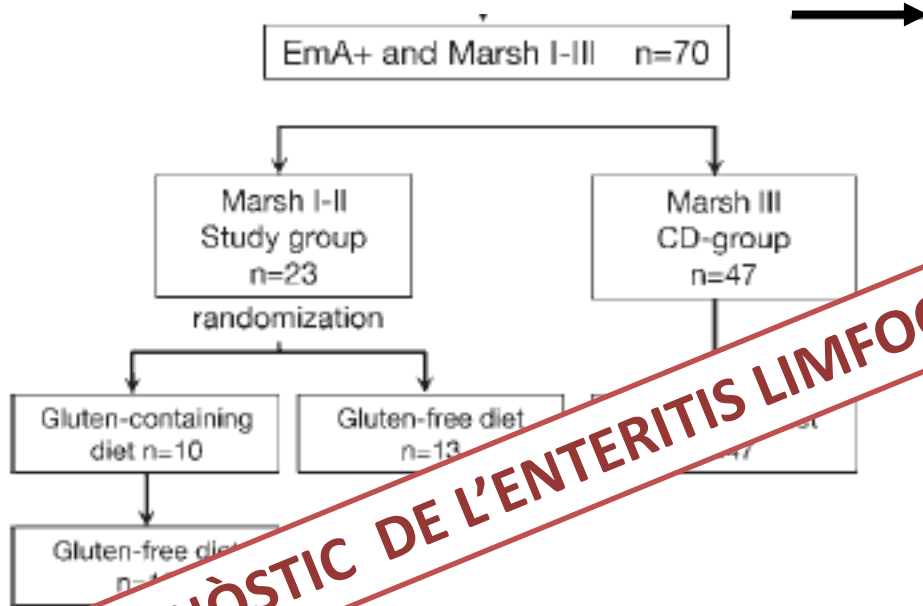
p = 0.761



Escala analògica visual



Benefici de la DSG en pacients amb enteritis limfocítica sense atròfia i serologia positiva



EL DIAGNÒSTIC DE L'ENTERITIS LIMFOCÍTICA PER ESG ÉS IMPORTANT

Dificultats en el diagnòstic de l'enteritis limfocítica deguda a ESG

- \approx 20% de pacients amb serologia positiva
- Lesió inespecífica
- No sempre acceptat que sigui malaltia celíaca

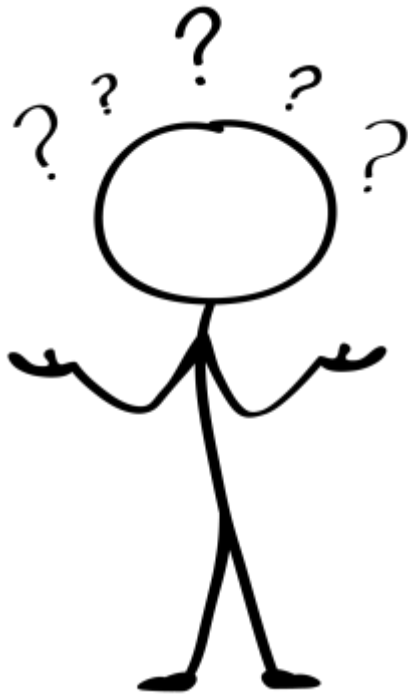
Críteris diagnòstics de malaltia celíaca: Regla del '4 de 5'

- Síntomes típics de malaltia celiaca
- Anticòssos sèrics de M celiaca de classe IgA a títols alts
- Haplotips HLA-DQ2 o DQ8*
- Enteropatia tipus celiac a la biòpsia de budell prim**
- Resposta a la DSG***

*S'accepta la meitat B de l'heterodímer HLA-DQ2 (HLA-DQB1*02 positiu).

**Inclou lesions Marsh 1 a 3 associades a serologia celíaca positiva i lesions Marsh 1 a 3 associades a dipòsits subepitelials de IgA i/o augment de LIEs CD3 γ δ +

***Resposta clínica i histològica en pacients amb serologia negativa.



Tots els pacients amb enteritis
limfocítica tenen una
enteropatia sensible al gluten?

Etiologia de l'enteritis limfocítica

- ❖ Malaltia celíaca
- ❖ Infecció per *Helicobacter pylori*
- ❖ Ingesta fàrmacs (AINEs)
- ❖ Paràsits (*Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*)
- ❖ Autoimmune (associada a malaltia sistèmica)
- ❖ Malaltia inflamatòria Intestinal (M de Crohn)
- ❖ Colitis microscòpica
- ❖ Deficiència Ig A

RESPOSTA MOLT INESPECÍFICA A DIFERENTS NOXES

Prevalença de l'enteritis limfocítica

Estudi de base poblacional

- ✓ Individus de 2 comunitats del Nord de Suècia (Kalix i Haparanda).
- ✓ Població diana 20-80 anys, n=21.610
- ✓ Mostra aleatòria representativa n= 3000
- ✓ Percentatge de resposta del 74.2%
- ✓ Acceptació gastroscòpia i biòpsies: 1001 pacients

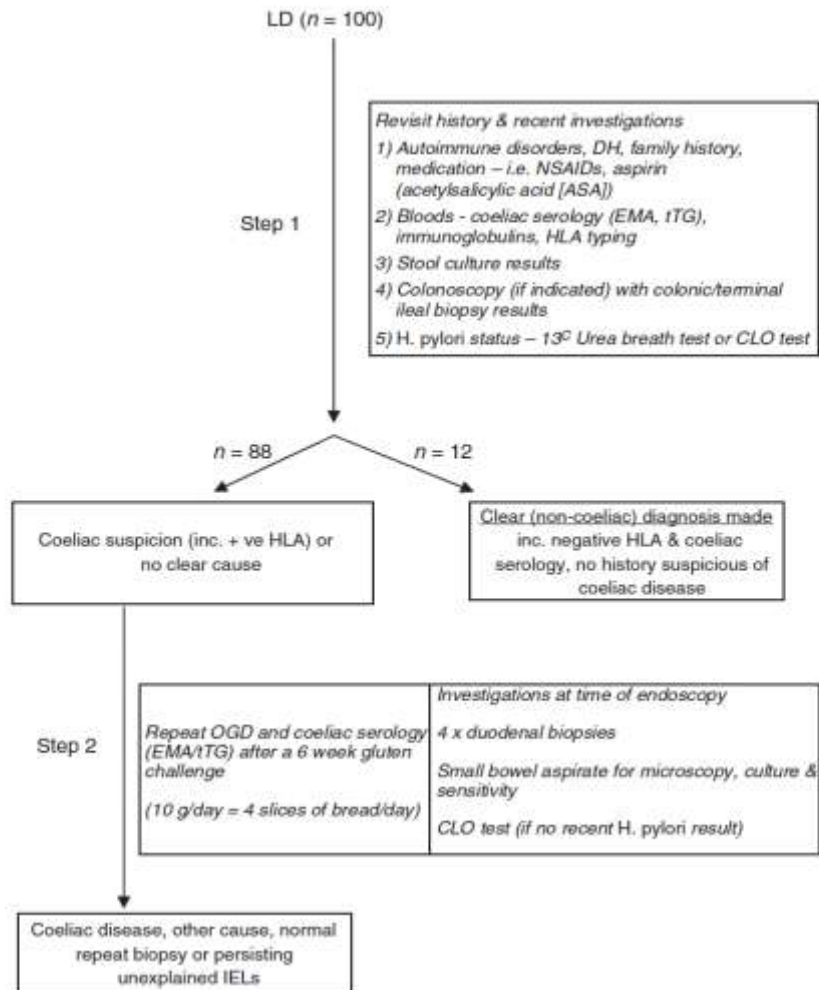


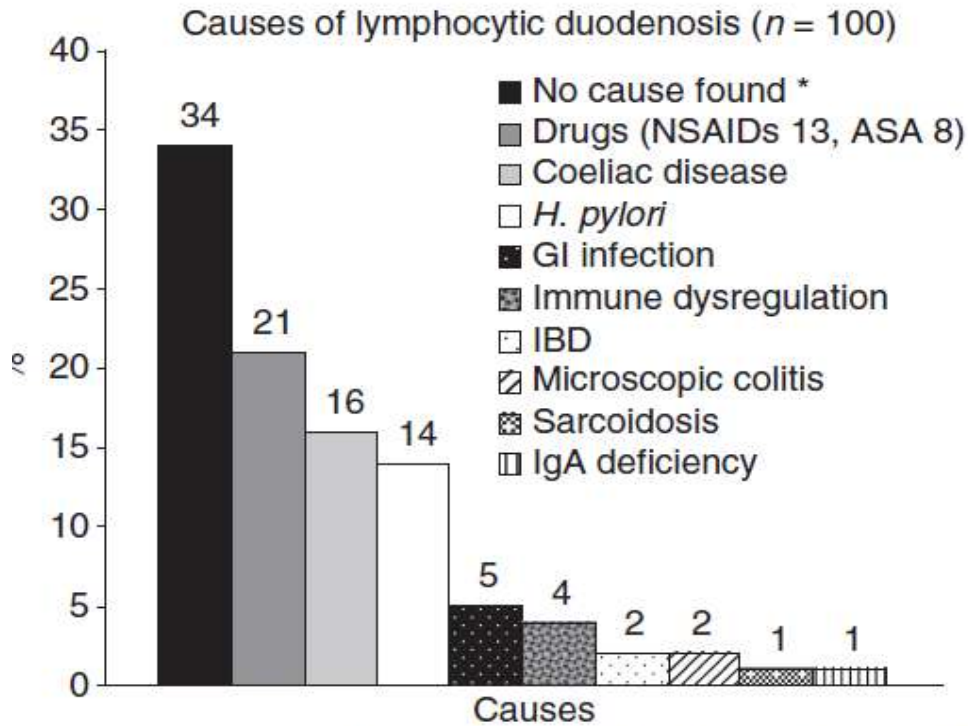
Prevalença serològica i histològica de ESG: 1.6%

Prevalença enteritis limfocítica en pacients seronegatius: 3.8%

A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis

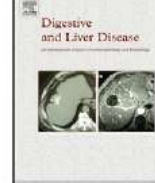
I. Aziz*, K. E. Evans*, A. D. Hopper*, D. M. Smillie[†] & D. S. Sanders*





* 22/29 (76%) of this group normalised their IEL counts on repeat biopsy

Aziz I. Aliment Pharmacol Ther 2010;32: 1392-1397



Alimentary Tract

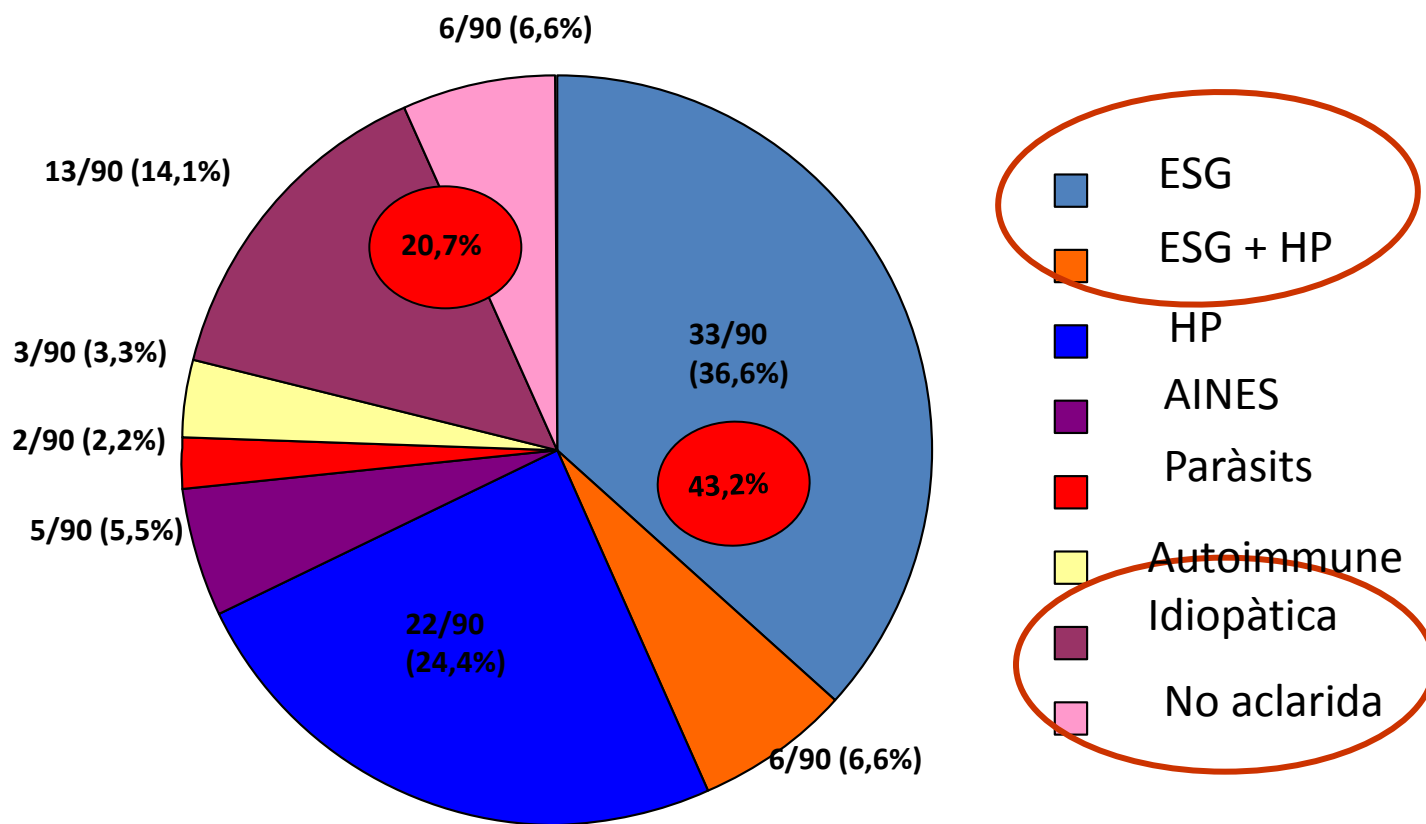
Lymphocytic duodenosis: Aetiology and long-term response to specific treatment

Mercé Rosinach^{a,c}, Maria Esteve^{a,c}, Clarisa González^b, Rocio Temiño^a, Meritxell Mariné^{a,c}, Helena Monzón^a, Empar Sainz^a, Carme Loras^{a,c}, Jorge C. Espinós^a, Montse Forné^{a,c}, Josep M. Viver^{a,c}, Antonio Salas^{b,c}, Fernando Fernández-Bañares^{a,c,*}

Digestive and Liver Disease 44 (2012) 643–648

- 90 patients (64 dones)
- ✓ Criteris d'inclusió: Pertànyer a grup de risc de malaltia celíaca i / o símptomes
- ✓ Biòpsies duodenals de D2 i D3.
 - Estudi genètic de Malaltia celíaca (HLA DQ2 i DQ8)
 - Serologia celiaca
- ✓ Estudi H pylori
- ✓ Estudi de paràsits en femta.
- ✓ Anamnesi ingesta de fàrmacs (AINES)
- ✓ Valoració de la resposta a tractament específic
 - (eradicació HP / retirada AINES / antiparasitari / DSG amb seguiment clínic i histològic)

Diagnòstic etiològic de l'enteritis limfocítica



HLA-DQ2/DQ8



63/90 (70%)

Alimentary Tract

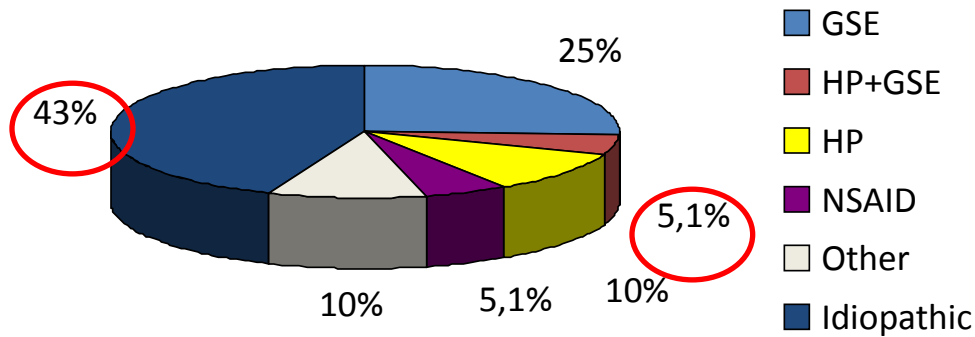
Mild enteropathy as a cause of iron-deficiency anaemia of previously unknown origin

Helena Monzón^a, Monserrat Forné^a, Clarisa González^b, Maria Esteve^a, Josep M. Martí^c, Mercè Rosinach^a, Meritxell Mariné^a, Carme Loras^a, Jorge C. Espinós^a, Antonio Salas^b, Josep M. Viver^a, Fernando Fernández-Bañares^{a,*}

^a Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Mútua Terrassa and Research Foundation Mútua Terrassa, Barcelona, Spain

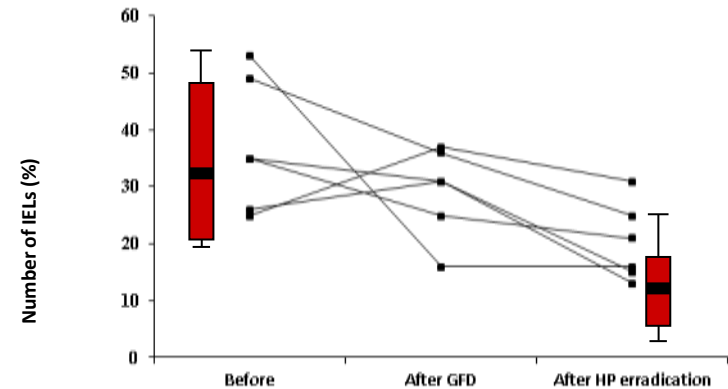
^b Department of Pathology, Hospital Universitari Mútua Terrassa and Research Foundation Mútua Terrassa, Barcelona, Spain

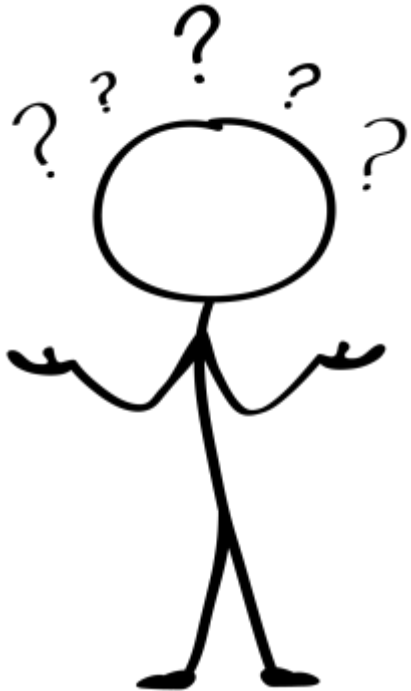
^c Department of Haematology, Hospital Universitari Mútua Terrassa and Research Foundation Mútua Terrassa, Barcelona, Spain



n=55

Exclusió d'altres causes d'anèmia





- Sempre hem d'establir un diagnòstic etiològic de l'enteritis limfocítica ?
- I que hem de fer per establir-lo?

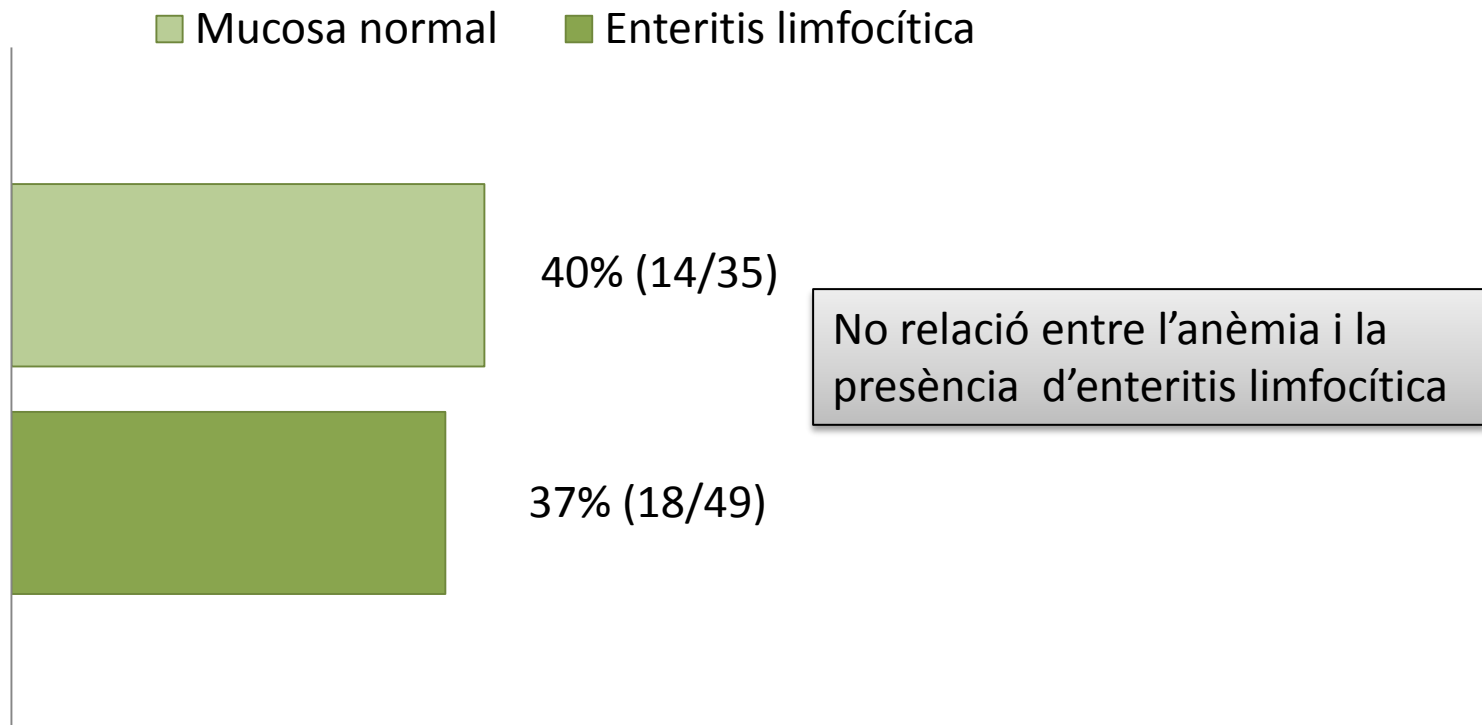
Consideracions sobre l'estratègia diagnòstica de l'enteritis limfocítica

- ✓ És important saber si la EL és malaltia celíaca.
- ✓ Tenir en compte ingesta de fàrmacs, sobre tot AINEs i retirar-los abans de fer biòpsia duodenal
- ✓ Si *H Pylori* +, fer tractament eradicador abans de DSG i confirmar la seva eficàcia (eradicació i normalització del duodè).
- ✓ Evitar un diagnòstic erroni de malaltia celíaca en pacients amb malaltia de Crohn i enteritis limfocítica

- Estratègia basada en el tractament seqüencial per a establir un diagnòstic etiològic de certesa.

L'enteritis limfocítica per infecció per *Helicobacter Pylori* te alguna rellevància clínica?

- ✓ 89 pacients amb anèmia ferropènica d'origen incert.
- ✓ H. Pylori es va considerar la causa en 32 pacients



Error diagnòstic en pacients amb malaltia de Crohn i lesions duodenals de l'espectre celíac

Freqüència ?

20 pacients amb malaltia de Crohn

➤ 30% de lesions de l'espectre celiac

Goswami P. Virchows Arch 2014; 465:521

Crohn o celiàquia?

- ✓ 50 anys estudi d'anèmia ferropènica. Clínica digestiva lleu inespecífica
- ✓ Enviada com a segona opinió: Sospita de MC refractària
- ✓ Gastroscòpia i biòpsies: Marsh 3A. Revisades EL 47% LIEs (Marsh 1)
- ✓ Serologia negativa, estudi genètic DQ2 +
- ✓ DSG sense resposta de l'anèmia.
- ✓ Calprotectina fecal: <16 mg /Kg



- ✓ Aftes i úlceres a ileon i sobre vàlvula ileocecal.
- ✓ Estudi citomètric: Patró no celiac.
- ✓ Diagnòstic final : Malaltia de Crohn

Dades a favor del diagnòstic d'ESG com a causa d'una enteritis limfocítica



- ✓ Positivitat autoanticossos sèrics específics
- ✓ Estudi genètic positiu
- ✓ Pertinença a grup de risc :
 - Familiar de primer grau,
 - Malalties sistèmiques organoespecífiques

DIAGNÒSTIC DE CERTESA DE MALALTIA CELIACA:

Resposta inequívoca a la dieta sense gluten, que en pacients seronegatiu ha de ser no només clínica, sinó histològica.

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

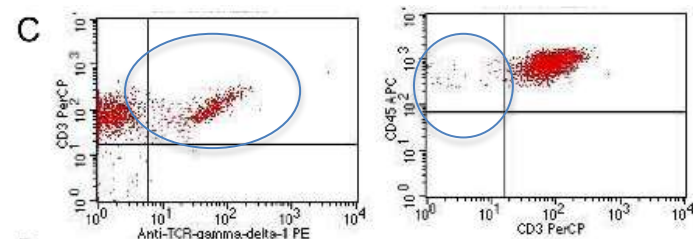
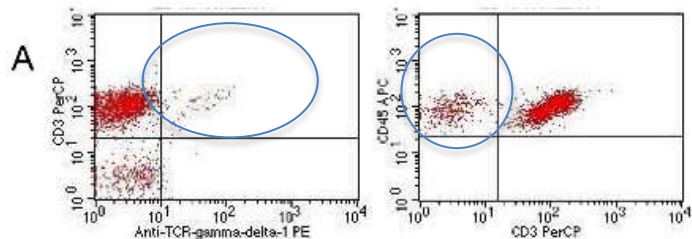
*S. Husby, †S. Koletzko, ‡I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir, #R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ‡‡C. Catassi, §§M. Leigeman, ||||M. Mäki, ¶¶C. Ribes-Koninckx, ###A. Ventura, and ****K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee

JPGN 2012;54: 136–160

Low-grade Enteropathy

In the case of mild histological lesions (no villous atrophy, Marsh 1), histology shows low specificity for the diagnosis of CD. In fact, only 10% of subjects presenting infiltrative changes have CD (83,89,90). Positive antibody levels increase the likelihood of CD; however, under these circumstances the sensitivity of serology is much less (55,91). Immunohistochemical analysis of biopsies may improve specificity: a high count of $\gamma\delta$ cells (or $\gamma\delta/CD3$ ratio) in intestinal mucosae showing Marsh 1 to Marsh 2 changes increases the chances of CD, but requires frozen, nonfixed biopsies. In paraffin-embedded biopsies, counting villous tip IELs also increases the specificity for CD (92,93). The presence of IgA anti-TG2 deposits in the mucosa seems to be specific for CD and to predict the evolution to more severe histological patterns (53).

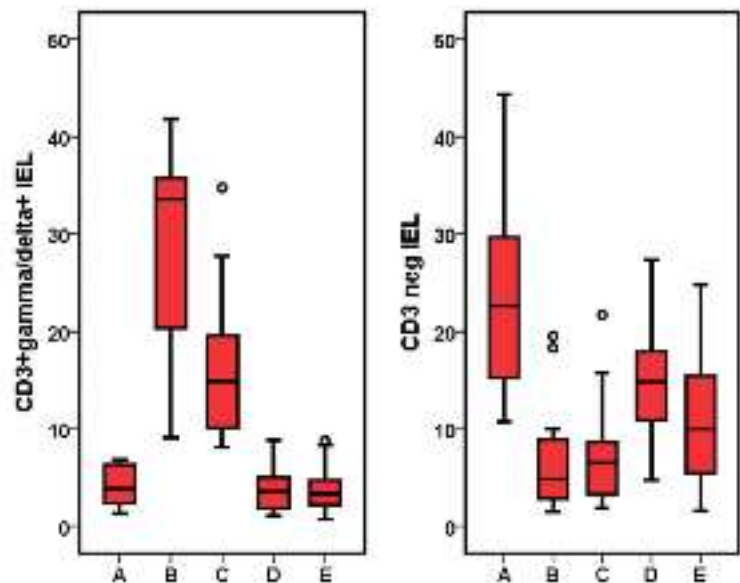
Utilitat del patró citomètric en el diagnòstic diferencial de l'enteritis limfocítica



Patró normal: CD 3+Yδ+ <8.5%;
CD3 - >10%

Patró celíac: ↑CD3+Yδ+ ↓CD3 -

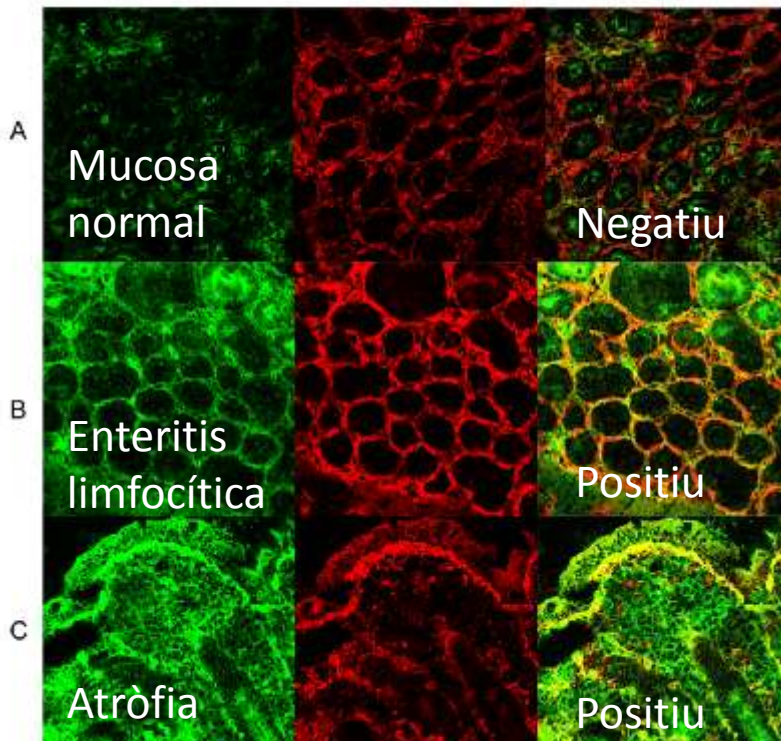
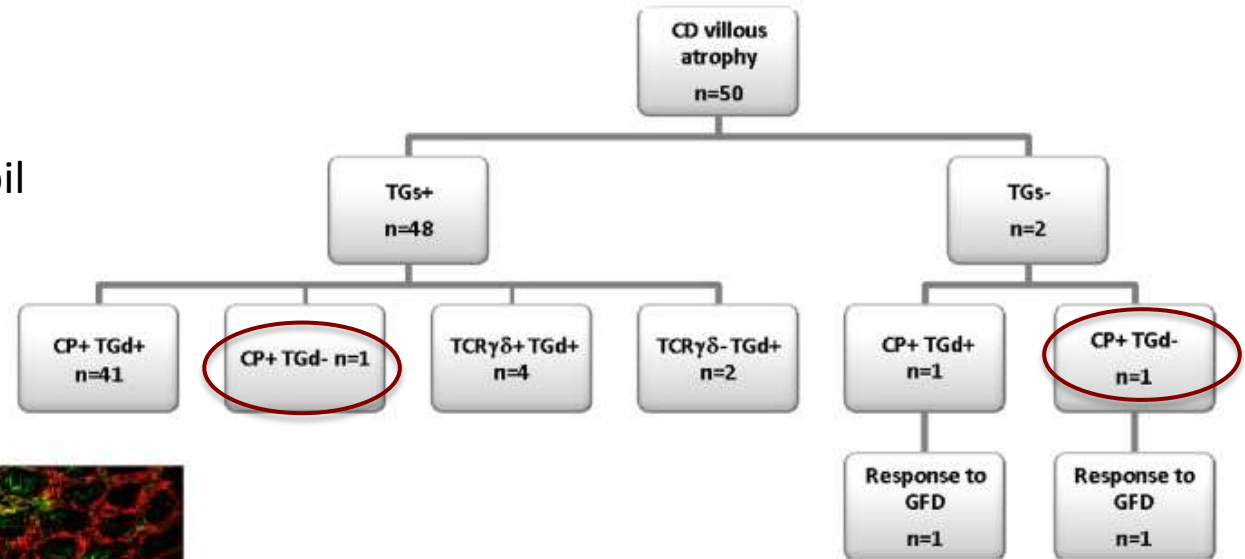
Patró celíac incomplet: ↑ selectiu CD3+Yδ+
↓ Selectiva de CD3-



- A: **Controls** n=85
- Enteritis limfocítica** n=70
 - B: Enteritis limfocítica serologia +
 - C: Enteritis limfocítica x ESG serologia -
 - D: Enteritis limfocítica x *H Pylori*
 - E: Enteritis limfocítica idiopàtica

Utilitat dels dipòsits subepitelials de TG2 en el diagnòstic de la malaltia celíaca

20% controls sans + dèbil



- Precisió diagnòstica no òptima
- No considerar els + dèbil
- La seva presència reforça el diagnòstic

Utilitat de l'avaluació combinada de subpoblacions limfocitàries i de dipòsits subepitelials de TG2 per al diagnòstic de malaltia celíaca

Table 3. Accuracy of the parameters evaluated for the diagnosis of CD in patients with positive serum anti-TG2*.

	<i>Sensitivity % (95% CI)</i>	<i>Specificity % (95% CI)</i>	<i>PPV % (95% CI)</i>	<i>NPV % (95% CI)</i>
Complete FCP**	85 (73–92.5)	100 (82–100)	100 (91–100)	72 (53–86)
Incomplete FCP**	97 (87–99) ^{a,b}	91 (70–98.5)	97 (87.5–99)	91 (70.5–98.5)
IF pattern**	92 (80–97)	87 (65–96.5)	95 (85–99)	80 (59–92)
Incomplete/IF pattern**	88 (77–95)	100 (82–100)	100 (91–100)	77 (57–89)

- Patró citomètric celíac complert
- Patró citomètric celíac incomplert + dipòsits subepitelials de TG2



S'ha de retirar el gluten de dieta a tots els pacients amb enteritis limfocítica atribuïda a malaltia celíaca?



S'ha de retirar el gluten de dieta a tots els pacients amb enteritis limfocítica atribuïda a malaltia celiaca?

- ✓ No hi ha un consens definit sobre si s'ha de tractar amb DSG a tots els pacients Marsh I.
- ✓ La retirada del gluten de la dieta sembla raonable per a la millora simptomàtica.
- ✓ I quines evidències tenim respecte a les complicacions associades a la malaltia celiaca?

Manifestacions extraintestinals i prevenció de complicacions

- ✓ Anèmia
- ✓ Osteopènia/Osteoporosi
- ✓ Hipertransaminasèmia

- ✓ Limfoma (Mortalitat)
- ✓ Malalties autoimmunes

...Osteopènia / Osteoporosi

Online Submissions: wjg.wjgnet.com
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.15.1331



World J Gastroenterol 2009 March 21; 15(11): 1331-1338
World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327
© 2009 The WJG Press and Baishideng. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLES

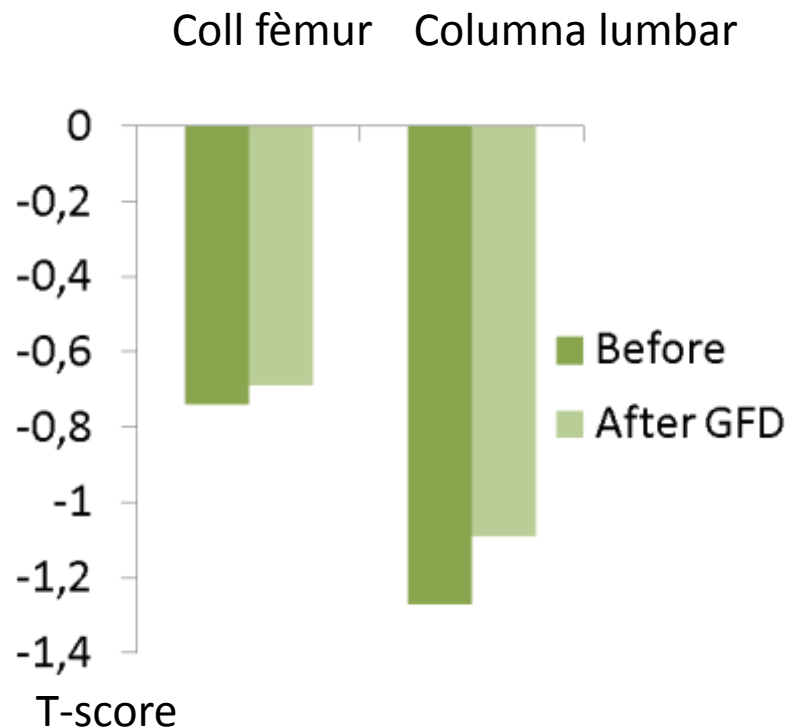
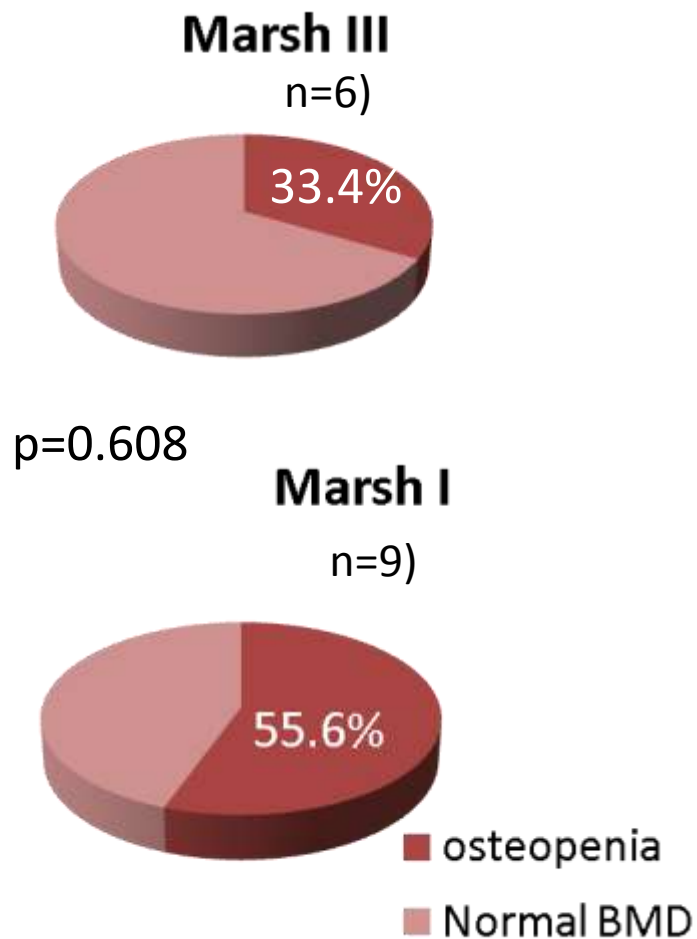
Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population

Meritxell Mariné, Fernando Fernández-Bañares, Montserrat Alsina, Carme Farré, Montserrat Cortijo, Rebeca Santaolalla, Antonio Salas, Margarita Tomàs, Elias Abugattas, Carme Loras, Ingrid Ordás, Josep M Viver, Maria Esteve

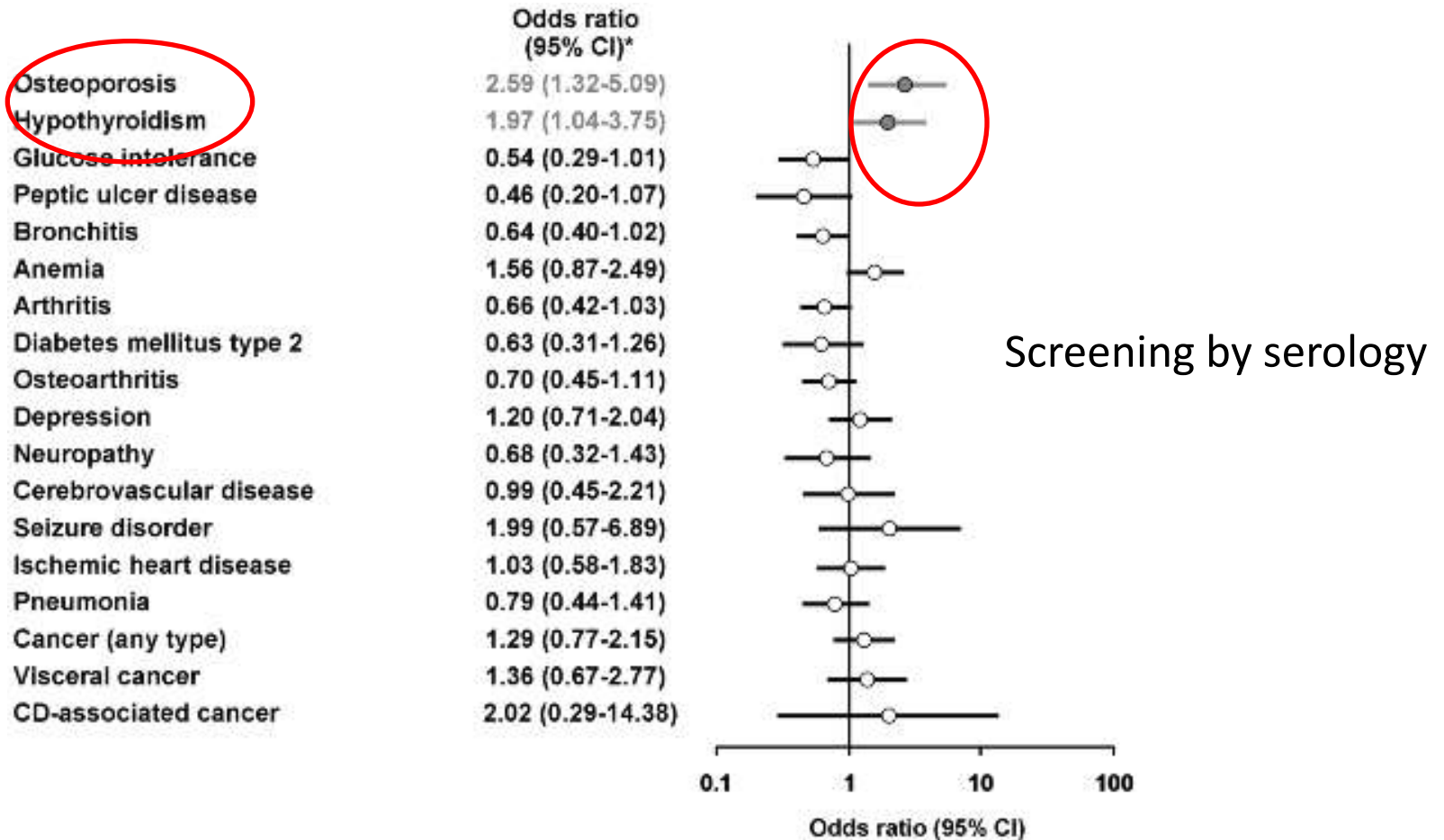
- ✓ 1868 individus reclutats en serveis de Medicina d'Empresa
- ✓ 15 tenien lesions de l'espectre celíac (9 Marsh I i 6 Marsh III)
- ✓ 10 (5 Marsh I i 5 Marsh III) van acceptar fer la DSG.
- ✓ El principal motiu d'adherència a la DSG als pacients Marsh I va ser la osteopènia.

Efecte de la DSG sobre les alteracions de la DMO

- ✓ La DMO es va normalitzar en 2 de 6 pacients amb valors anormals a la determinació basal, després de 2 anys de DSG.

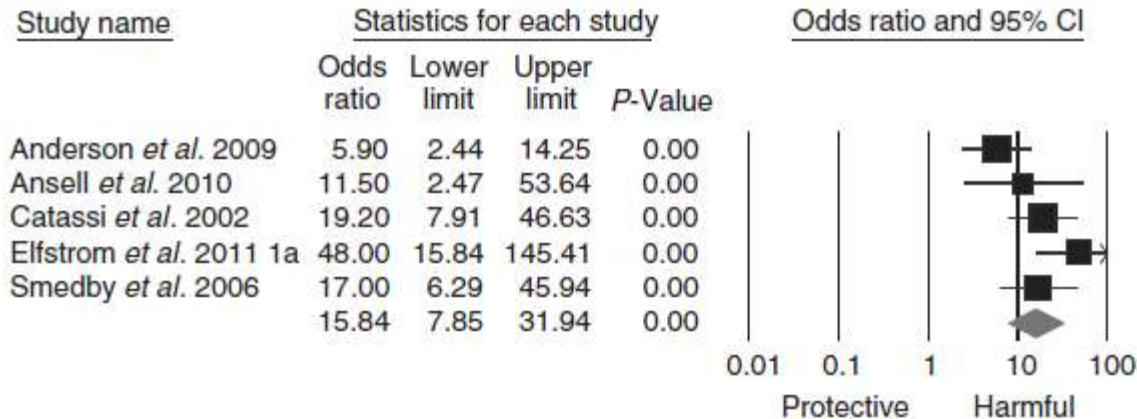


Morbiditat entre individus no diagnosticats de MC



- ✓ Reducció dels T-scores de la columna lumbar als pacients amb MC en comparació amb controls 1.7 vs 0.9; OR, 0.64
- ✓ Risc incrementat d'osteoporosi. Problema major en pacients amb MC no detectada
- ✓ Afecta probablement a tot l'espectre de la MC

Associació entre malaltia celíaca, Limfoma T no-Hodgking i mortalitat



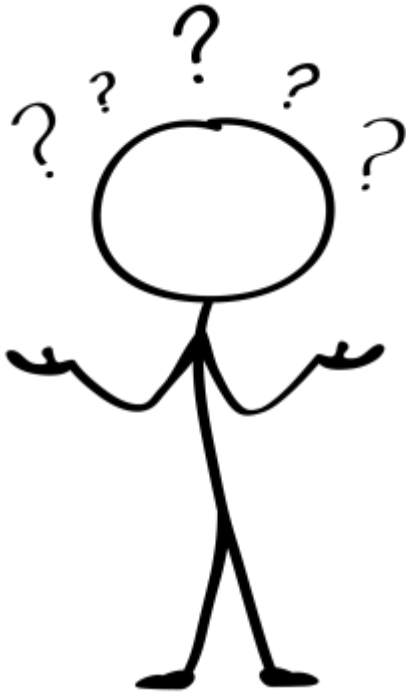
Tio M et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:540-51

- ✓ L'increment de la mortalitat es va observar tant en pacients Marsh III, Marsh I-II (anomenats com a "inflammation") i celiaquia latent.

Ludvigsson JF, et al . JAMA 2009; 16; 302:1171-8.

- ✓ L'efecte beneficiós de la DSG reduint el risc de limfoma és controvertit. Alguns estudis troben un efecte beneficiós i d'altres no.
- ✓ Aquest "end-point" s'hauria de valorar en estudis futurs.

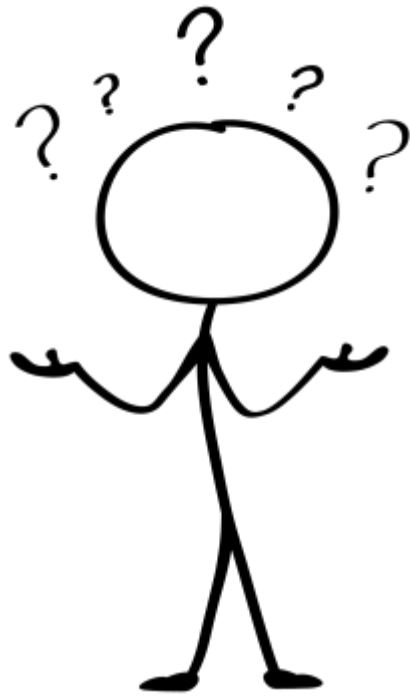
A quins pacients amb enteritis limfocítica per ESG s'ha de retirar el gluten de la dieta?



Als pacients amb:

- ✓ Síntomes digestius
- ✓ Manifestacions extradigestives
 - Anèmia
 - Hipertransaminasèmia
 - Osteopènia/osteoporosi

No evidència que representi un risc de limfoma



Les qüestions pendents són moltes
.... I la discussió està oberta per
seguir preguntant

Moltes gràcies!

