

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

19/12/2018

Γαστρεντερολογικό Τμήμα - Α' Παθολογική
Κλινική

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός-Οφθαλμιατρείο –
Πολυκλινική»

12/2015

- Γυναίκα, 74 ετών, προσέρχεται στο Τακτικό Γαστρεντερολογικό Ιατρείο λόγω διαρροϊκών κενώσεων από 7μήνου, απώλειας βάρους και καταβολής.

Κλινική Εικόνα

- 10-20 υδαρείς + πολτώδεις, μεγάλου όγκου κενώσεις/24ωρο
 - Νυκτερινές κενώσεις
 - Χωρίς παθολογικές προσμίξεις
 - Χωρίς κοιλιακό άλγος
 - Χωρίς πυρετό
- Βορβορυγμούς
- Απώλεια βάρους $\approx 10\text{Kgr}/4$ μήνες

Ατομικό αναμνηστικό -1

- 3 μήνες νωρίτερα (09/2015), λόγω των ίδιων συμπτωμάτων, υπεβλήθη σε εργαστηριακό έλεγχο, γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση
- Διάγνωση: **ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ**
- Έναρξη δίαιτας χωρίς γλουτένη
- Μικρή βελτίωση τον πρώτο μήνα (μείωση διαρροιών 3-4/ημέρα, σταθερό ΣΒ)
- Υποτροπή στη συνέχεια

Ατομικό αναμνηστικό -2

- Οστεοαρθρίτιδα – Ολική αρθροπλαστική γονάτων άμφω 2007
- Σ. καρπιαίου σωλήνα αρ. (χειρουργείο 1990)
- Σκωληκοειδεκτομή
- Καισαρική τομή
- Αρτηριακή υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία
- Πιθανή θυρεοειδοπάθεια

Φαρμακευτικό Ιστορικό

- Ozepran 40 mg (παντοπραζόλη)
- Orizal 40/5 mg (ολμεσαρτάνη +αμλοδιπίνη)
- Carverpen 12,5mg (καρβεδιλόλη)

Οικογενειακό Ιστορικό

- Ελεύθερο για κοιλιόκάκη, ΙΦΝΕ, συστηματικά /αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθειες.

Αντικειμενική εξέταση

- Αρτιμελής, απύρετη
- ΣΒ:69Kgr, Υ:162cm, BMI 26,3
- Χωρίς παθολογικά σημεία από την εξέταση της κοιλιάς.
Δακτυλική εξέταση: κενή λήκυθος
- Δεν ψηλαφώνται παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες
- Ακρόαση πνευμόνων-καρδιάς: Φυσιολογική
- ΑΠ 120/75mmHg, HR:64/min
- Αρθρώσεις : ΚΦ
- Δέρμα-βλεννογόνοι: σχετικά μειωμένη σπαργή, εξέρυθρη γλώσσα

Ενδοσκοπικός έλεγχος

Γνωμάτευση :

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ : Άνευ ευρημάτων.

ΣΤΟΜΑΧΟΣ : Κενός περιεχομένου.

Θόλος : Άνευ ευρημάτων.

Σώμα : Ερυθρηματώδης εμφάνιση του βλεννογόνου.

Άντρο: Ερυθρηματώδης εμφάνιση του βλεννογόνου.

ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ : Βολβός και δεύτερη μοίρα άνευ ευρημάτων.

ΒΙΟΨΙΕΣ : 1. Δεύτερη μοίρα δωδεκαδακτύλου.

2. Άντρο - σώμα στομάχου.

Συμπέρασμα :

Γαστρίτιδα.

Γνωμάτευση :

Είσοδος οργάνου μέχρι το κατιόν κόλον, όπου εμφανίζεται οξεία καμπή, πιθανότατα από συμφύσεις που δεν επιτρέπει την ασφαλή προώθηση του ενδοσκοπίου. Ορθό και σιγμοειδές χωρίς παθολογικά ευρήματα. Αιμορροϊδοπάθεια.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Βιοψίες δωδ/λου-στομάχου

Παραλάβαμε με τις ενδείξεις:

- 1) "2^η μοίρα", πέντε λευκωπά ιστοτεμάχια μδ 0,1-0,3εκ.
- 2) "Άντρο-σώμα", τέσσερα λευκωπά ιστοτεμάχια μδ 0,3-0,6εκ.

Ιστολογικά τα ιστοτεμάχια με την ένδειξη (1) αντιστοιχούν σε βλεννογόνο δωδ/λου, με ικανού βαθμού αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού δωδεκαδακτυλίτιδος με εστιακή αποκόλληση του επιφανειακού επιθηλίου και πλήρη επιπέδωση των λαχνών κατά θέσεις.

Με τη χρώση *CD3* ανευρέθησαν ~100 T-λεμφοκύτταρα/100 επιθηλιακά κύτταρα.

Συνοπάρχει κρυπτική υπερπλασία.

Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με κοιλιοκάκη (τροποποιημένη κλίμακα κατά Marsh 3b).

Τα ιστοτεμάχια με την ένδειξη (2) αντιστοιχούν σε πυλωρικά μεταπλασμένο βλεννογόνο σώματος στομάχου, με ήπιες έως μέτριες αλλοιώσεις χρόνιας γαστρίτιδος, εστιακά ικανού βαθμού δραστηριότητα και ικανή ατροφία. Σημειώνονται μικροσκοπικές εστίες εντερικής μεταπλασίας ωρίμου τύπου.

Με τη χρώση *χρωμογρανίνης* αναγνωρίζεται γραμμοειδής υπερπλασία των ECL κυττάρων.

Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συνηγορητικά αυτοάνοσης γαστρίτιδος, δεδομένης της θέσης λήψης της βιοψίας.

Στοιχεία κακοηθείας δεν παρατηρήθηκαν.

Παρακλινικός έλεγχος

- WBC:7.400 (% P/L/M/E: 54/35/7/3)
- HCT: 42%
- MCV: 86
- PLT:184.000
- CRP: 3,7 (ΦΤ<5)
- **AST/ALT:60/80**
- FIT: (-)
- Ουρία,Κρεατινίνη,Κ, Na, Ca, P
- B12:713, Φερριτίνη 102, Φυλλικό οξύ: 8
- APCA: (-)
- EmA IgA: (-) (ΥΠΟ ΔΙΑΙΤΑ)

- U/S άνω κοιλίας: οριακά αυξημένο μέγεθος ήπατος, με ήπια λιπώδη διήθηση
- C/T κοιλίας: Ασαφών ορίων αλλοίωση δμ 1εκ στον αριστερό λοβό του ήπατος με χαρακτηριστικά συμβατά με εστιακή λιπώδη διήθηση
- Υπόλοιπα όργανα:ΚΦ

Τι να κάνουμε?



Διαφορική διάγνωση

Σοφία Κατσίλα Ειδικευόμενη Παθολογίας

Διευθύντρια: Στ. Γκολφινόπουλου

Γ΄ Παθολογική κλινική

ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Περίπτωση

- Ασθενής 74 ετών με διεγνωσμένη *κοιλιοκάκη* (βιοψίες 12δακτύλου), υπό *δίαιτα ελεύθερη γλουτένης* από 3μήνου
- Κλινική εξέταση: 10-20 διαρροϊκές κενώσεις, απώλεια σωματικού βάρους, σημεία αφυδάτωσης
- Εργαστηριακός έλεγχος: διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
- APCA(-), EMA(-) υπό δίαιτα

ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ(1)

- Ανοσολογικής αρχής αντίδραση στη γλουτένη (σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη)
- Διαταραχή του λεπτού εντέρου που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ατροφία του βλεννογόνου, υπερπλασία κρυπτών, τα οποία εμφανίζονται κατά την έκθεση σε τροφές που περιέχουν γλουτένη, ενώ βελτιώνεται με την αποφυγή των τροφών αυτών.
- Κλινικές εκδηλώσεις απο το ΓΕΣ (διάρροια, στεατόρροια, απώλεια ΣΒ, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος), αναιμία, διαταραχή ηπατικής βιοχημείας, οστικές και δερματικές εκδηλώσεις, καθώς και άλλες εκδηλώσεις που σχετίζονται με σύνδρομο δυσαπορρόφησης.

ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ(2)

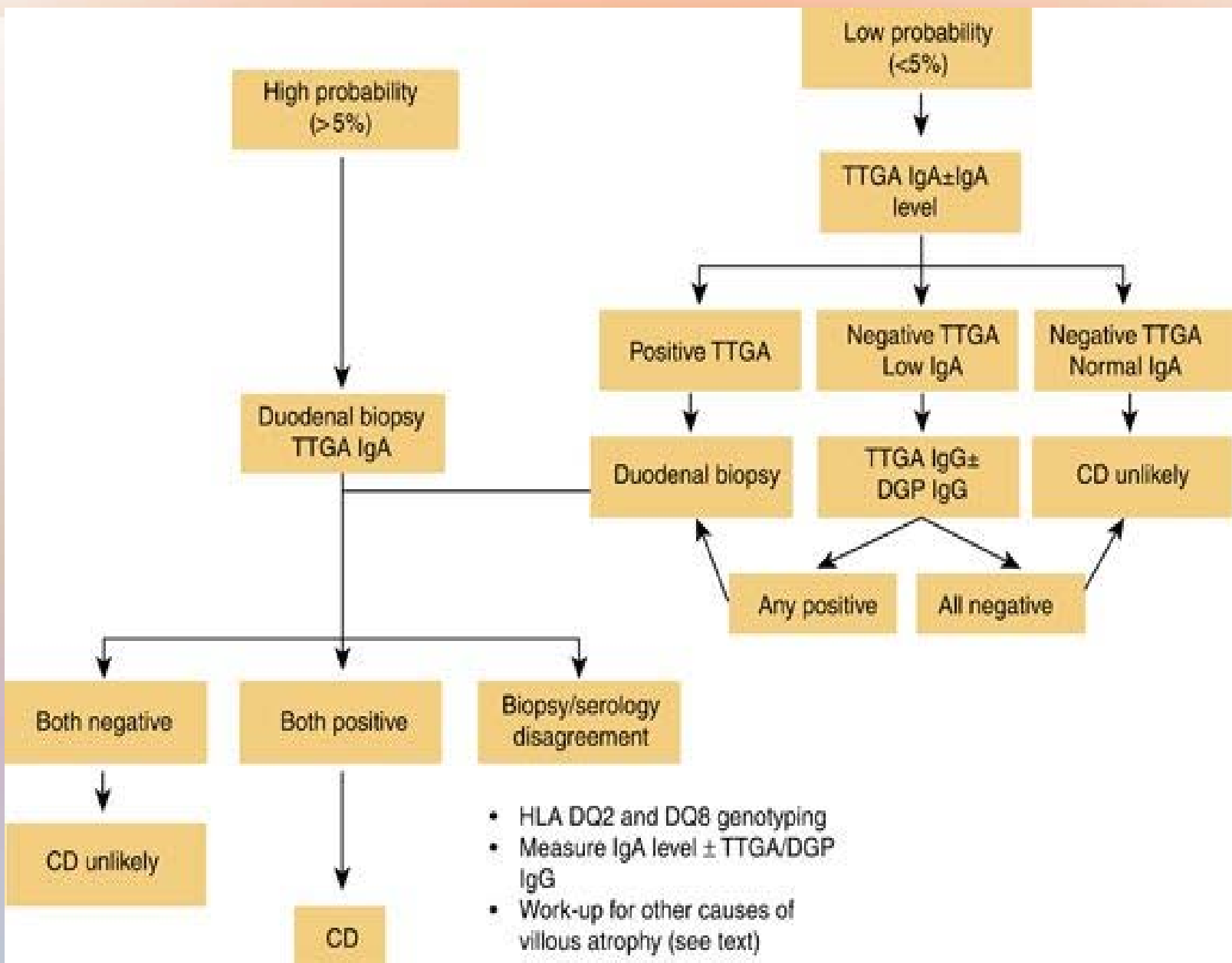
- Διάγνωση : ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, ορολογικός έλεγχος, ενδοσκόπηση και βιοψίες λεπτού εντέρου
- Αντισώματα κοιλιοκάκης:έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG), ενδομυίου(EMA),της γλιανδίνης(AGA). DGP test(IgA και IgG)
- Θεραπεία :δίαιτα ελεύθερη γλουτένης

Ιστολογική ταξινόμηση κοιλιοκάκης

Table 4. Summary of histologic classifications frequently used for celiac disease

Marsh modified (Oberhuber)	Histologic criterion			Corazza
	Increased intraepithelial lymphocytes ^a	Crypt hyperplasia	Villous atrophy	
Type 0	No	No	No	None
Type 1	Yes	No	No	Grade A
Type 2	Yes	Yes	No	
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)	Grade B1
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)	
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)	Grade B2

^a>40 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Marsh modified (Oberhuber); >25 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Corazza.



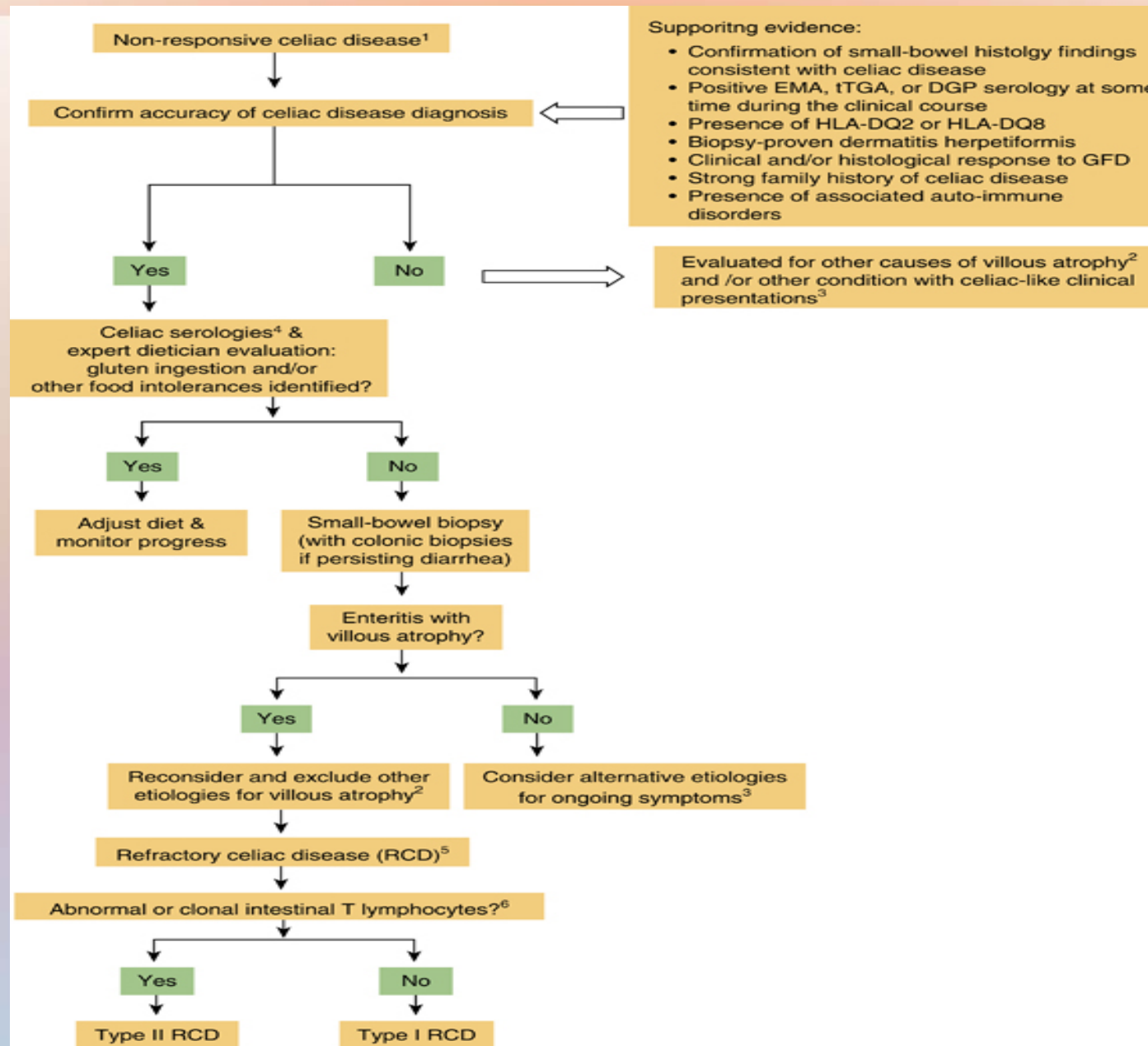
- HLA DQ2 and DQ8 genotyping
- Measure IgA level ± TTGA/DGP IgG
- Work-up for other causes of villous atrophy (see text)

HLA GENOTYPES: DQ2/DQ8

- Ο πιο σημαντικός γενετικός παράγοντας κινδύνου για κοιλιοκάκη
- HLA-DQ2 ~95% των ασθενών με κοιλιοκάκη ενώ το DQ8 ~5%
- NPV>99%
- Δεν συστήνεται ο έλεγχος τους για την αρχική διάγνωση της κοιλιοκάκης
- Συστήνεται ο έλεγχος σε συγκεκριμένες περιπτώσεις
 - Σε αμφίβολα ιστολογικά ευρήματα(Marsh I-II) σε οροαρνητικούς ασθενείς
 - Στην εκτίμηση ασθενών υπό δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για τους οποίους δεν έγινε προηγουμένως έλεγχος για κοιλιοκάκη
 - Σε διαφωνία ορολογικών και ιστολογικών ευρημάτων
 - Σε υποψία ανθεκτικής κοιλιοκάκης όπου η αρχική διάγνωση είναι υπό αμφισβήτηση
 - Σε ασθενείς με σύνδρομο Down

Μη ανταποκρινόμενη στη δίαιτα κοιλιοκάκη(NRCD)

- Συμπτωματολογία, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα κοιλιοκάκης σε ασθενείς υπό δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για 6-12 μηνες
- 7-30% των ασθενών
- Αίτια:
 - x Ακούσια πρόσληψη γλουτένης(πιο συχνό)
 - x Δυσανεξία σε φρουκτόζη/λακτόζη
 - x SIBO(small-intestinal bacterial overgrowth)
 - x Μικροσκοπική κολίτιδα
 - x ΣΕΕ
 - x Παγκρεατική ανεπάρκεια
 - x Ανθεκτική κοιλιοκάκη



Non-responsive celiac disease¹

Confirm accuracy of celiac disease diagnosis

Yes

No

Celiac serologies⁴ & expert dietician evaluation:
gluten ingestion and/or other food intolerances identified?

Yes

No

Adjust diet & monitor progress

Small-bowel biopsy
(with colonic biopsies if persisting diarrhea)

Enteritis with villous atrophy?

Yes

No

Reconsider and exclude other etiologies for villous atrophy²

Consider alternative etiologies for ongoing symptoms³

Refractory celiac disease (RCD)⁵

Abnormal or clonal intestinal T lymphocytes?⁶

Yes

No

Type II RCD

Type I RCD

Ανθεκτική κοιλιόκακη(RCD)

- Εμμένοντα ή υποτροπιάζοντα σημεία και συμπτώματα δυσαπορρόφησης με συνοδό ατροφία λαχνών παρά τη δίαιτα για 6-12 μήνες τουλάχιστον
- Επίμονη διάρροια, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους , αναιμία, ανεπάρκεια βιταμινών, κόπωση .
Θρομβοεμβολικά επεισόδια και συνυπάρχουσες αυτοάνοσες διαταραχές
- Ταξινόμηση ανάλογα με τον ανοσοφαινότυπο των λεμφοκυττάρων: type 1 (φυσιολογικός), type 2(aberrant /κλώνος)

Table 2 Histological mimics of CD in seronegative patients—conditions to be considered for investigation in an appropriate clinical context

Duodenal histology: normal architecture and increased IELs ($\geq 25/100$ enterocytes) or villous atrophy \pm increased IELs ($\geq 25/100$ enterocytes)

Immune disorders	Common variable immunodeficiency syndrome Glomerulonephritis Hypogammaglobulaemia IgA deficiency	
Autoimmune disease These patients may have concurrent CD, check serology and HLA status if appropriate*	Autoimmune enteropathy (adults and children) Graves' disease* Haemolytic anaemia Hashimoto's thyroiditis* Multiple sclerosis Psoriasis	Rheumatoid arthritis Sjögren's syndrome* Systemic lupus erythematosus Thymoma-associated autoimmune enteropathy Type 1 diabetes mellitus*
Hypersensitivity/non-gluten protein intolerance	Non-coeliac gluten sensitivity Protein intolerance (cows' milk, soy, eggs, peanuts, cereals)	
Infection	AIDS Cryptosporidium Giardiasis <i>Helicobacter pylori</i> gastritis† Postinfectious diarrhoea	Small intestinal bacterial overgrowth Tropical sprue Tuberculosis (including atypical TB) Viral Whipple's disease (for example, HIV)
Drugs	Chemotherapy Non-steroidal anti-inflammatory drugs Olmesartan Mycophenolate mofetil	
Neoplasia	Enteropathy-associated T-cell lymphoma Immunoproliferative small intestinal disease Refractory CD type 2 CD 4 T-cell proliferation	
Other	Abetalipoproteinaemia Collagenous colitis Collagenous duodenitis Crohn's disease	Eosinophilic gastroenteritis Glycogen storage disease Microscopic colitis Radiation enteritis Small bowel ischaemia

Table 3. Other causes of villous atrophy in duodenum

Tropical sprue

Small-bowel bacterial overgrowth

Autoimmune enteropathy

Hypogammaglobulinemic sprue

Drug-associated enteropathy (e.g., olmesartan)

Whipple disease

Collagenous sprue

Crohn's disease

Eosinophilic enteritis

Intestinal lymphoma

Intestinal tuberculosis

Infectious enteritis (e.g., giardiasis)

Graft versus host disease

Malnutrition

Acquired immune deficiency syndrome enteropathy

Σύνδρομο υπερανάπτυξης μικροβίων

- Αποικισμός του λεπτού εντέρου ,σε μεγάλες συγκεντρώσεις, αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων που φυσιολογικά εμφανίζονται στο παχύ έντερο
- Καταστάσεις που σχετίζονται: υποχλωρυδρία/αχλωρυδρία, διαταραχές ανατομικής του εντέρου, διαταραχές κινητικότητας, άλλα όπως η χρόνια παγκρεατίτιδα,κίρρωση, κυστική ίνωση, ανοσοανεπάρκειες
- Συμπτωματολογία αναλόγως της αιτίας. Γενικότερα: διάρροια, απώλεια ΣΒ, μετεωρισμός,κοιλιακή δυσφορία, στεατόρροια, νευροπάθεια λόγω έλλειψης Β12 κ.ά
- Διάγνωση :1.καλλιέργεια εντερικού υγρού(εγγύς τμήμα του λεπτού)
2.δοκιμασία αναπνοής (πτητικοί μεταβολίτες)

Αυτοάνοση εντεροπάθεια(1)

- Σπάνια νόσος, πιο συχνή σε βρέφη
- Χαρακτηρίζεται από *εμμένουσα διάρροια* με δυσαπορρόφηση που οδηγούν σε απώλεια ΣΒ, *ατροφία λαχνών λεπτού εντέρου*, *ύπαρξη αυτοαντισωμάτων* και *μη ανταπόκριση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης*
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις :αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα,αιμολυτική αναιμία,νεφρίτιδα, ΡΑ, δερματίτιδα, χρόνια παγκρεατίτιδα
- Αυτοαντισώματα:έναντι εντεροκυττάρων (ΑΕ)
έναντι καλυκοειδών κυττάρων (ΑG)
ANA κ.ά

Αυτοάνοση εντεροπάθεια(2)

- Ιστολογικά ευρήματα: ατροφία λαχνών, υπερτροφία κρυπτών, σπάνια IELs(<40/100 εντεροκύτταρα), αποπτωτικά σωμάτια στις κρύπτες, απουσία καλυκοειδών και Paneth κυττάρων

- Θεραπεία : παρεντερική σίτιση
κορτικοστεροειδή
ανοσοκατασταλτικά

Φάρμακα

- Χημειοθεραπευτικά
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- Ολμεσαρτάνη
- Μυκοφαινολάτη

PPI's και εντεροπάθεια

- Μεταβολή μικροβιώματος του εντέρου
- Ευπάθεια σε εντερικές λοιμώξεις (εξάλειψη του προστατευτικού ρολου της γαστρικής οξύτητας)
- Μικροσκοπική κολίτιδα (ειδικά σε συγχορήγηση με ΜΣΑΦ)
- ***Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ιστολογικών βλαβών στο λεπτό έντερο***

Ολμεσαρτάνη

CASE REPORT

Annals of Gastroenterology (2017) **30**, 131-133

Small bowel enteropathy associated with olmesartan medoxomil treatment

Michail Galanopoulos^a, Lazaros Varytimiadis^a, Athanasios Tsigaridas^a, Pantelis S. Karatzas^a, Emmanuel Archavlis^a, Nikos Viazis^a, Christina Vourlakou^b, Gerassimos J. Mantzaris^a

Evangelismos-Ophthalmiatreion Athinon-Polycliniki, Athens, Greece

- Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, δυσαπορρόφηση και στεατόρροια
- Απώλεια σωματικού βάρους
- Μυϊκή αδυναμία
- Μακροχρόνια χρήση
- Ιστολογικά ευρήματα: σοβαρή ατροφία λαχνών
- Διακοπή αγωγής: κλινική και ιστολογική βελτίωση

Κοιλιοκάκη?

- Καλή λήψη ιστορικού (διατροφή, ταξίδια σε τροπικές χώρες)
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων - μέτρηση IgA
- Αυτοαντισώματα (tTG, anti-DGP IgA/IgG)
- HLA DQ2/DQ8
- Επανάληψη γαστροσκόπησης και βιοψίες 2^{ης} μοίρας 12δακτύλου
- Καλλιέργεια υγρού δωδεκαδακτύλου/καλλιέργεια κοπράνων

Περαιτέρω διερεύνηση...

- Αυτοαντισώματα για αυτοάνοση εντεροπάθεια και άλλα συστηματικά νοσήματα
- Κολονοσκόπηση με βιοψίες (μικροσκοπική κολίτιδα)
- Διακοπή φαρμάκων

- HLA DQ2/DQ8 (-)
- κ/α 12δακτυλικού υγρού: αρνητική, Giardia (-)
- Παρασιτολογική/καλλιέργεια κοπράνων: αρνητικές
- IgA: 233mg/cl, Η/Φ φυσιολογική
- Quantiferon: (-)
- HIV (-)
- ANA 1/640 (στικτός), EmA (-) tTG (IgA+IgG) (-), anti – DGP (-)
- Αντισώματα έναντι εντεροκυττάρων: μη διαθέσιμη εξέταση

Επανάληψη ενδοσκόπησης

Γίνεται νέα ενδοσκόπηση ανωτέρου και κατωτέρου πεπτικού και λαμβάνονται εκ νέου βιοψίες

- ✓ Η ιστολογική εξέταση του ανωτ.πεπτικού **επιβεβαιώνει** την **παρουσία ατροφίας λαχνών**, υπερτροφίας κρυπτών. Συνυπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση στο χόριο, αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Φυσιολογικός ανοσοφαινότυπος.

...τα συνολικά ευρήματα εμφανίζουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά με εκείνα της αυτοάνοσης εντεροπάθειας. Απουσία ευρημάτων λεμφουπερπλαστικής αλλοίωσης, αμυλοείδωσης, N.Whipple.

- ✓ Οι βιοψίες από το π.έντερο είναι φυσιολογικές
- ✓ Βαριούχος υποκλυσμός DC: φυσιολογικός, τελ.ειλεός φυσιολογικός

Table 3. Other causes of villous atrophy in duodenum

Tropical sprue

Small-bowel bacterial overgrowth

Autoimmune enteropathy

Hypogammaglobulinemic sprue

Drug-associated enteropathy (e.g., olmesartan)

Whipple disease

Collagenous sprue

Crohn's disease

Eosinophilic enteritis

Intestinal lymphoma

Intestinal tuberculosis

Infectious enteritis (e.g., giardiasis)

Graft versus host disease

Malnutrition

Acquired immune deficiency syndrome enteropathy

Table 3. Other causes of villous atrophy in duodenum

Food allergy

Celiac disease (not celiac sprue)

Autoimmune enteropathy

Malabsorption syndromes

Drug-associated enteropathy (e.g., olmesartan)

Wheat intolerance

Celiac disease

Celiac sprue

Esophageal enteritis

Intestinal lymphoma

Intestinal tuberculosis

Infectious enteritis (e.g., giardiasis)

Overgrowth of bacteria

Malnutrition

Acquired immune deficiency syndrome enteropathy

?

Πορεία νόσου

Διακοπή ολμεσαρτάνης – παντοπραζόλης

Την 3η ημέρα νοσηλείας η ασθενής βελτιώθηκε

2 πολτώδεις κενώσεις

Διακοπή iv χορηγουμένων υγρών

Έναρξη per os σίτισης

Εξιτήριο την 7^η ημέρα νοσηλείας σε καλή
κατάσταση

1 Έτος μετά...

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

431: Τεμαχίδια βλεννογόνου από την δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου με απουσία αξιοσημείωτων μικροσκοπικών αλλοιώσεων.

432: Τεμαχίδια γαστρικού βλεννογόνου πυλωρικού τύπου με εικόνα αντιδραστικού τύπου γαστροπάθειας [reactive gastropathy] εφόσον είναι συμβατή η κλινική εικόνα.

Απουσία αξιοσημείωτης φλεγμονής, ατροφίας των γαστρικών αδενίων και εντερικού τύπου μετάπλασης του γαστρικού επιθηλίου.

Βακτηρίδια με μορφολογία *Helicobacter pylori* στις χρώσεις H-E και τροποποιημένη Giemsa δεν αναγνωρίζονται.

433: Τεμαχίδια γαστρικού βλεννογόνου τύπου σώματος, με εστιακές αλλοιώσεις χρόνιας ατροφικής μεταπλαστικής γαστρίτιδας ήπιας βαρύτητας χωρίς αξιοσημείωτη δραστηριότητα. Εστιακή και περιορισμένης έκτασης εντερικού τύπου μετάπλαση του γαστρικού επιθηλίου και ήπια έως μέτρια ατροφία των γαστρικών αδενίων. Απουσία βακτηριδίων τύπου HP.

Συμπέρασμα: Εικόνα ήπιας χρόνιας ατροφικής μεταπλαστικής γαστρίτιδας του σώματος του στομάχου.

434: Τεμαχίδιο βλεννογόνου οισοφάγου με εστιακή ήπια υπεραιμία του χορίου.

ΣΥΝΟΨΗ

Μη ανταποκρινόμενη στη δίαιτα ΧΓ κοιλιοκάκη

Μη ανταπόκριση **εξαρχής** στη δίαιτα

Ανταπόκριση στην αρχή, **επανεμφάνιση** συμπτωμάτων ή εργαστηριακών διαταραχών υπό δίαιτα

ΑΙΤΙΑ

Άλλη νόσος (ΛΑΘΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗ)

Μη τήρηση της δίαιτας (ΛΑΘΟΣ ΔΙΑΙΤΑ)

Συνυπάρχουσα νόσος (μικροσκοπική κολίτιδα, bacterial overgrowth, ΙΦΝΕ, θυρεοειδοπάθεια, παγκρεατική ανεπάρκεια)

Επιπλοκή κοιλιοκάκης (ελκωτική νηστιδοειλίτιδα, λέμφωμα)

Ανθεκτική κοιλιοκάκη



ΣΠΑΝΙΑ

Μη ανταποκρινόμενη στη δίαιτα κοιλιοκάκη

- 7-30% των ασθενών με κοιλιοκάκη
- Κλινική εικόνα
 - Εμμένουσα διάρροια, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους
 - Ανεπάρκεια βιταμινών, αναιμία, κόπωση
 - Υπαλβουμιναιμία
 - Αύξηση αμινοτρανσφερασών
 - Ογκώδεις διάρροιες-Στεατόρροια
- Ευρήματα
 - Ατροφία λαχνών/εξελκώσεις
 - Ελκωτική δωδεκαδακτυλίτιδα
 - Πάχυνση τοιχώματος εντέρου
 - Σύνδρομο σπηλαιοποιούμενων μεσεντερίων λεμφαδένων +/- σπληνική ατροφία = σπάνιο αλλά χαρακτηριστικό

Διαγνωστική προσέγγιση

ΒΗΜΑ 1^ο : ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Ορολογικός έλεγχος ΠΡΙΝ την έναρξη δίαιτας

*Ο ΤΙΤΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ≥3-4 ΕΒΔ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ
Η ΔΙΑΙΤΑ ΧΩΡΙΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗ ΕΙΝΑΙ ΜΟΔΑ*

Ιστολογική εξέταση:

*ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ + ΑΤΡΟΦΙΑ ΛΑΧΝΩΝ+ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΚΡΥΠΤΩΝ
ΟΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΑΠΟΚΑΘΙΣΤΑΝΤΑΙ ΟΨΙΜΑ*

Κλινική εικόνα – Ιστορικό (ΦΑΡΜΑΚΑ☺)

ΣΕ ΑΜΦΙΒΟΛΙΑ HLA DQ2/DQ8

- >95% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν το HLA DQ2/DQ8 φαινότυπο
- 30-40% του γενικού πληθυσμού έχει τον HLA DQ2/DQ8 φαινότυπο
- NPP >99%

Διαγνωστική προσέγγιση

ΒΗΜΑ 1^ο : ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Ορολογικός έλεγχος ΠΡΙΝ την έναρξη δίαιτας

Ιστολογική εξέταση:

Κλινική εικόνα – Ιστορικό (ΦΑΡΜΑΚΑ 😊)

ΒΗΜΑ 2^ο : ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΑΙΤΑΣ (κατανάλωση γλουτένης, δυσανεξία στη λακτόζη, τροφική αλλεργία)

ΒΗΜΑ 3^ο: ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (θυρεοειδοπάθεια, μικροσκοπική κολίτιδα, σ.βακτηριδιακής υπερανάπτυξης, ΙΦΝΕ, σ.ευερεθίστου εντέρου, παγκρεατική ανεπάρκεια)

ΒΗΜΑ 4^ο: ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΑΤΡΟΦΙΑΣ / ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Ειδικά όταν υπάρχουν συμπτώματα συναγερμού (απώλεια βάρους, εφίδρωση, αιμορραγία)

Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΞ
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

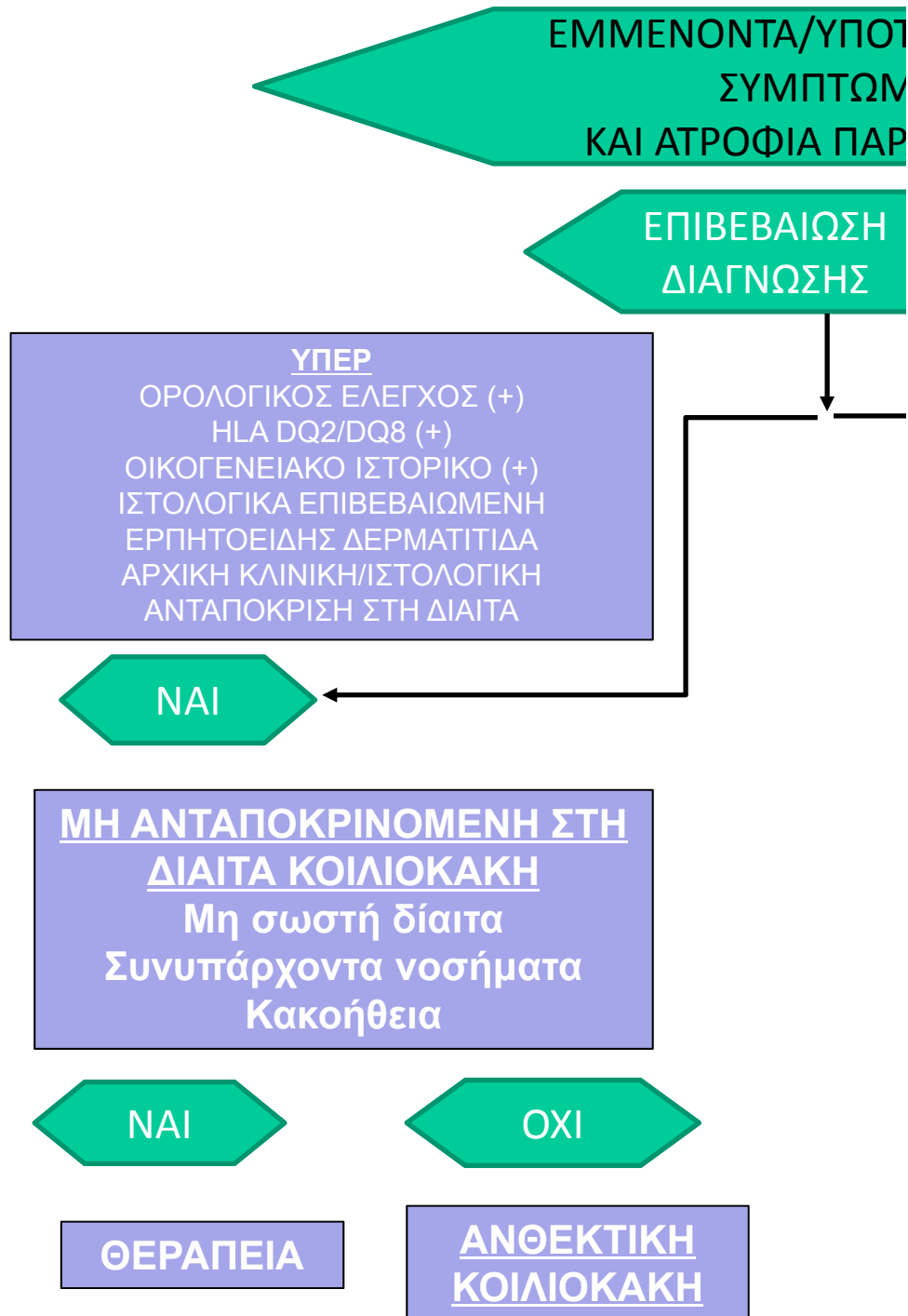


Table 1 Major causes of villous atrophy in adults

Pathological findings characteristic but not diagnostic

- Coeliac disease*
- Tropical sprue*
- Adult-onset autoimmune enteropathy
- Hypogammaglobulinaemia
- Idiopathic AIDS enteropathy

Pathological findings that could be diagnostic

- Eosinophilic gastroenteritis
- Whipple disease
- Abetalipoproteinaemia
- Intestinal lymphoma
- Collagenous sprue
- Tuberculosis
- Giardiasis*
- Crohn's disease

Pathological findings that are non-specific

- Small-bowel bacterial overgrowth*
- Infectious enteritis*
- Parasitic infestation*
- Severe malnutrition
- Small-bowel ischaemia

*More frequent causes.

Small bowel enteropathy associated with olmesartan medoxomil treatment

Michail Galanopoulos^a, Lazaros Varytimiadis^a, Athanasios Tsigaridas^a, Pantelis S. Karatzas^a, Emmanuel Archavlis^a, Nikos Viazis^a, Christina Vourlakou^b, Gerassimos J. Mantzaris^a

Evangelismos-Ophthalmiatreion Athinon-Polycliniki, Athens, Greece

- Ιστολογικές αλλοιώσεις όμοιες με της κοιλιοκάκης αλλά και:
 - ✓ Λεμφοκυτταρική κολίτιδα
 - ✓ Κολλαγονικό sprue
 - ✓ Λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα
- Οι βλάβες υποστρέφουν με τη διακοπή του φαρμάκου

ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ

- Η συσχέτιση έχει τεκμηριωθεί
 - Case-series
 - Reviews
 - Επιδημιολογικές μελέτες
- Δεν είναι class-effect
- Μετά από αρκετούς μήνες-χρόνια χρήσης
- Σοβαρή διάρροια, δυσαπορρόφηση, στεατόρροια

Table 4 Adjusted rate ratios of hospitalisation with a discharge diagnosis of coeliac disease (ref: ACEI)

	Adjusted rate ratio	95% CI	p Value
Overall population			
Olmesartan	4.39	(2.77 to 6.96)	<0.0001
Other ARBs	0.91	(0.58 to 1.42)	0.68
Treatment duration <1 year			
Olmesartan	1.98	(0.85 to 4.61)	0.11
Other ARBs	1.07	(0.56 to 2.05)	0.84
Treatment duration 1–2 years			
Olmesartan	4.36	(2.04 to 9.34)	<0.001
Other ARBs	0.77	(0.36 to 1.67)	0.51
Treatment duration >2 years			
Olmesartan	10.21	(4.21 to 24.76)	<0.0001
Other ARBs	0.94	(0.36 to 2.47)	0.90

ACEI, ACE inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ

- Άγνωστος παθογενετικός μηχανισμός

- ✓ Μεγαλύτερη επίπτωση HLA-DQ2 σε ΕΑΟ (68%)
- ✓ Ενεργοποίηση κυτταρικής ανοσίας
- ✓ Αναστολή TGF
- ✓ Προ-αποπτωτική δράση ATII στα επιθηλιακά εντερικά κύτταρα

- Δε σχετίζεται με κοιλιοκάκη

- X Δεν εμφανίζει συσχέτιση με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις
- X Δεν απαντά σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης
- X Ολμεσαρτάνη δε δρα ως παράγων ενεργοποίησης υποκείμενης κοιλιοκάκης

- Διακοπή αγωγής συνδυάζεται με ταχεία λύση συμπτωμάτων/ιστολογικών ευρημάτων

Σ.βακτηριδιακής υπερανάπτυξης

- Ανατομικές διαταραχές (στενώσεις, εκκολπώματα, τυφλή έλικα, συρίγγια)
- Κινητικές διαταραχές (Σ.Διαβήτης, σκληρόδερμα, ψευδοαπόφραξη)
- Υποχλωρυδρία/Αχλωρυδρία
- Κοιλιοκάκη, κίρρωση, χρ.παγκρεατίτιδα, ρ.αρθρίτιδα, εντεροπάθεια από ακτινοβολία
- Διάγνωση
 - Καλλιέργεια εντερικού υγρού
 - Δοκιμασίες αναπνοής
 - Χαμηλή B12 - Αυξημένο φυλλικό οξύ

Αυτοάνοση εντεροπάθεια

- Σπάνια πάθηση
- Σε βρέφη και παιδιά >ενήλικες
- Εμμένουσα διάρροια, δυσαπορρόφηση, ατροφία λαχνών, μη ανταπόκριση σε δίαιτα χωρίς γλουτένη
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, νεφρίτιδα, αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση ηπατίτιδα, ρευμ.αρθρίτιδα, δερματίτιδα)
- Συνυπάρχει με ανοσοανεπάρκειες
- IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η διάγνωση της κοιλιοκάκης στηρίζεται σε κλινικά, ορολογικά και ιστολογικά κριτήρια
- Εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη
 - Ανασκόπηση διαγνωστικών κριτηρίων
 - Έλεγχος τήρησης δίαιτας
 - Αναζήτηση άλλων αιτιών εντεροπάθειας/δυσασπορρόφησης
 - ΦΑΡΜΑΚΑ (ολμεσαρτάνη)
 - Αποκλεισμός των παραπάνω: **ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ**

Ευχαριστώ



ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ IELs

ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ



ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ



ΕΛΚΩΤΙΚΗ ΝΗΣΤΙΔΟΕΙΛΕΪΤ



EATL (I,II)

gluten

reactive intra-epithelial lymphocytes

Clonal T-cells

low-grade malignancy

Ulcerative Jejunitis

high grade malignancy

Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά IELs

ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ I

sCD3 (+), CD8 (+), TCR α/β (60%), TCR γ/δ (>35%)

Πολυκλωνικός πληθυσμός

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ II

sCD3 (-), iCD3 (+), CD8 (-) ή χαμηλό, CD30 (-)

Κλωνικές αναδιατάξεις του TCR γ/δ

ΕΛΚΩΤΙΚΗ ΝΗΣΤΙΔΟΕΙΛΕΙΤΙΔΑ

Κλωνικός πληθυσμός σε ορισμένους με ίδια χαρακτηριστικά με αυτά του EATL

EATL τύπου I

sCD3 (-), iCD3 (+), CD8 (-) ή χαμηλό, CD30 (+)

EATL τύπου II

CD30 (+), CD56(+)

Table 1. Immunophenotype of EATL

	EATL type 1	EATL type 2	P
CD3e	89%	95%	NS
CD2	43%	53%	NS
CD5	17%	6%	NS
CD4	11%	5%*	NS
CD8	43%	63%	NS
CD30	37.5%	12.5%*	.09
CD56	30%	73%	.01
TIA-1	81%	87.5%	NS
EBV (EBER-ISH)	10%*	12%*	NS

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ/ΑΒΕΡΡΑΝΤ IELs

Και στις μη προσβεβλημένες περιοχές

Molecular Analysis of T-Cell Clonality in Ulcerative Jejunitis and Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma

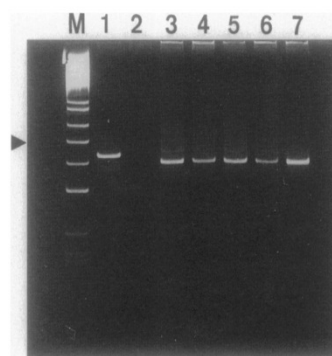
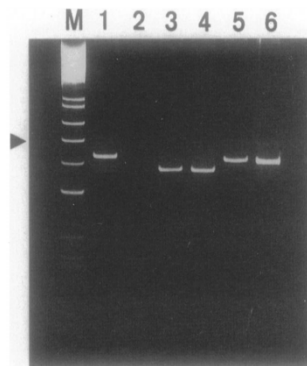
Margaret Ashton-Key, Timothy C. Diss,
Lanxina Pan, Mina Q. Du, and Peter G. Isaacson

American Journal of Pathology, Vol. 151, No. 2, August 1997

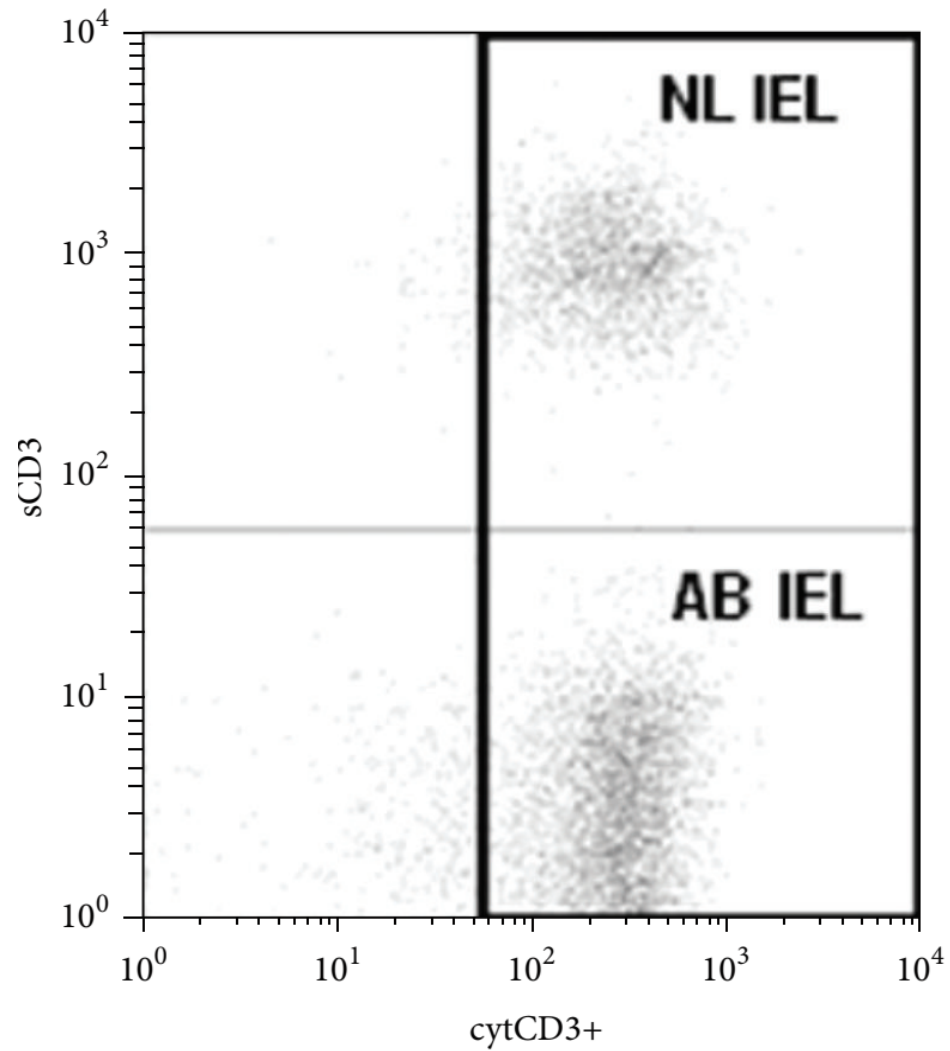
Table 2. Results of TCR- γ PCR for All Cases

Case	EATL/UJ	Tumor	Total ulcers	Monoclonal ulcers	Adjacent mucosa
1	EATL	S	3	0	S
2	EATL	S	4	0	S
3	EATL	B	3	2	S
4	EATL	B	1	1	B
5	EATL	B	3	3	B
6	EATL	B	7	3	B
7	UJ		15	6	B
8	UJ		13	13	B
9	UJ		9	5	B
10	UJ		5	4	S
11	UJ		3	1	B
12	UJ		3	3	S
13	UJ		5	5	B

B, monoclonal band; S, polyclonal smear.



Κυτταρομετρία ροής στον ιστό



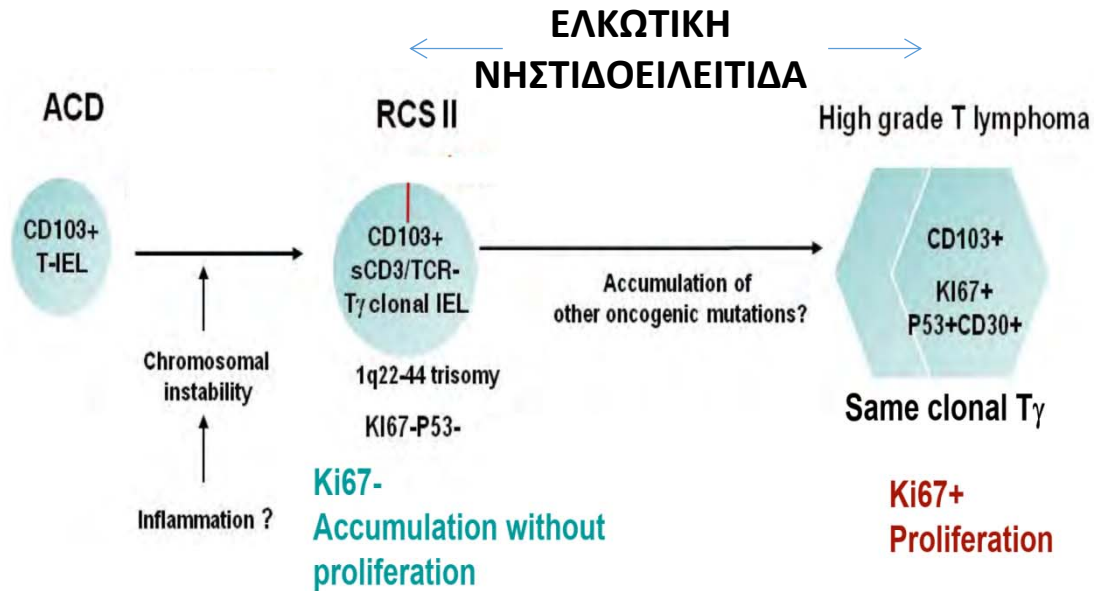
Γενετικές διαταραχές στην εξέλιξη προς λέμφωμα

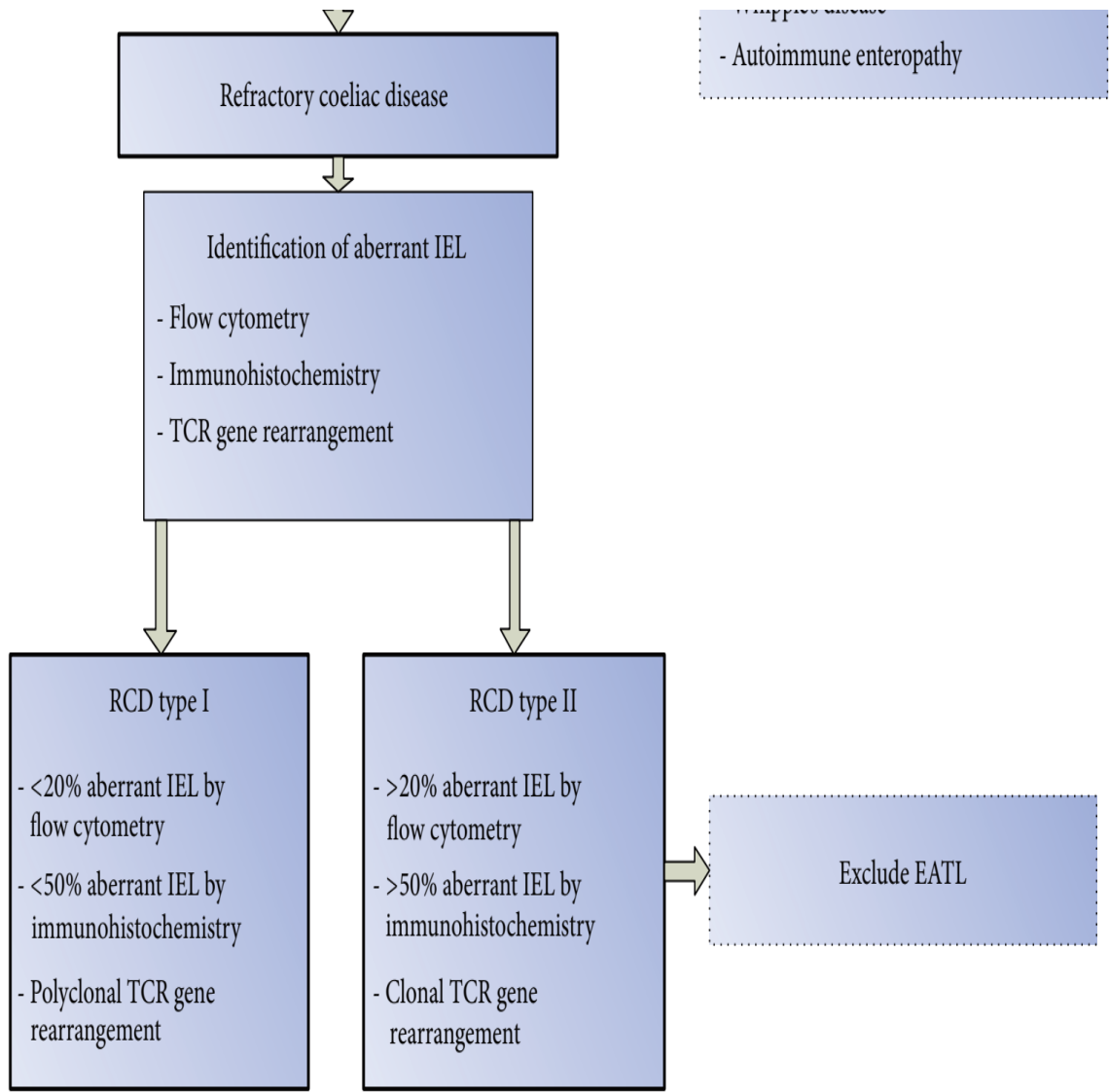
Προσθήκη ή απώλεια γενετικού υλικού

(+): 1q (τρισωμία), 9q, 7q, 5q

(-) : 8p, 13p, 9p

ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣ ΛΕΜΦΩΜΑ





ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση είναι κακή και στις 3 περιπτώσεις
(RCDII, UJ, EATL)

Δυσαπορρόφηση, κακή θρέψη

Αιμορραγία, Διάτρηση

Λοιμώξεις, Σήψη

Μη ανταπόκριση στη θεραπεία

Επιπλοκές από τη θεραπεία

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Κλινικές πληροφορίες : Κοιλιοκάκη με δίαιτα χωρίς γλουτένη, λήψη orizal.

Νηματοειδές τεμαχίδιο ηπατικού ιστού μήκους 0,9 εκ.

Ιστολογικά τα πυλαία διαστήματα παρουσιάζουν ήπιες προς μέτριες και μέτριες φλεγμονώδεις διηθήσεις κυρίως από λεμφοκύτταρα με παρουσία μικρού αριθμού μακροφάγων που περιέχουν κηροειδές. Σε δύο πυλαία διαστήματα συνυπάρχει μικρού και μετρίου βαθμού περιπυλαία δραστηριότητα και μικρού βαθμού περιπυλαία ίνωση. Επίσης παρατηρείται σχηματισμός λεπτών ινωδών διαφραγματίων.

Το παρέγχυμα εμφανίζει σε μεμονωμένα λόβια κεντρολοβιακές εστιακές νεκρώσεις με αθροίσεις μακροφάγων που περιέχουν κηροειδές.

Συμπέρασμα : Αλλοιώσεις ήπιας χρόνιας ηπατίτιδας με μικρού βαθμού ίνωση (σταδίου 2 κατά Ishak). Χωρίς να πληρούνται τα ιστολογικά κριτήρια αυτοανόσου ηπατίτιδας, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ανοσολογικής αρχής αιτιολογία σχετιζόμενη με τη λήψη ολμεσαρτάνης, η οποία ενοχοποιείται και για νόσο τύπου κοιλιοκάκης.

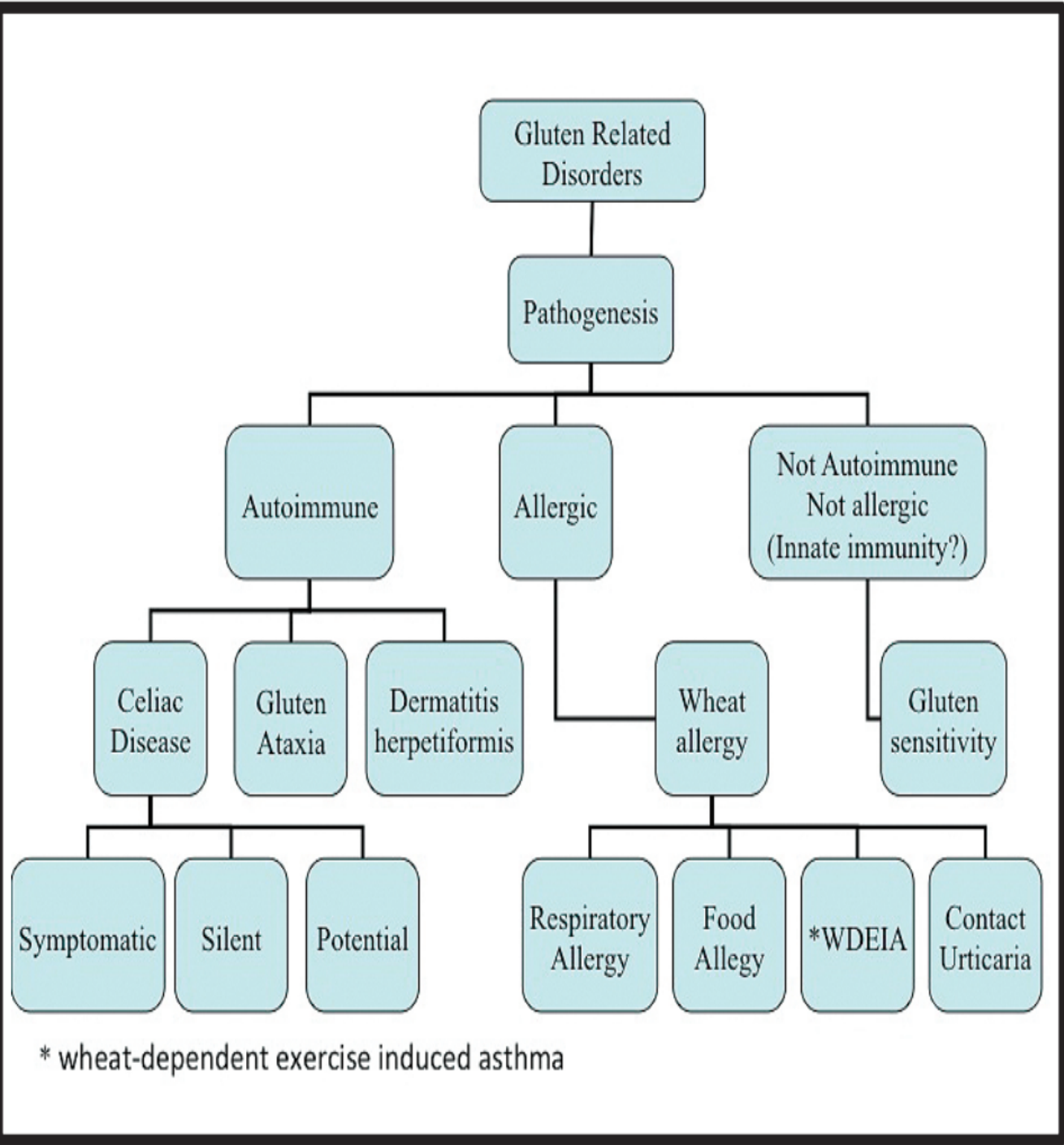


Table 1. Clinical Characteristics of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) vs. Celiac Disease (CD) Subjects

Symptoms	CD	NCGS
Intestinal	Chronic diarrhea Abdominal pain Weight fluctuation Weakness Smelly, fatty stools	Diarrhea Abdominal pain Weight loss Gas
Extra-intestinal	Bone or joint pain Osteoporosis Behavioral changes Tingling, numbness in legs Muscle cramps Infertility Recurrent miscarriage Delayed growth Thyroiditis Tooth discoloration Unexplained anemia	Bone or joint pain Leg numbness Muscle cramps Glossitis Behavioral changes Foggy mind Headache Dermatitis Anemia

Table 2. Laboratory Criteria for Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

Diagnostic Test	NCGS	CD	WA
Celiac Disease Serology			
Anti-tissue transglutaminase	Negative	Positive	Negative
Anti-endomysial antibody	Negative	Positive	Negative
Anti-deamidated gliadin peptide	Negative	Positive	Negative
Anti-gliadin (IgG) antibody	Positive (~56%)	Positive	Negative
Duodenal Histology	Negative (Marsh 0-1)	Positive	Negative
Other Histologic Findings	Activated circulating Basophils Eosinophilic infiltration in small intestine, colon		
HLA Haplotypes (DQ2 and DQ8)	Absent/Present (50%)	Present	Absent
IgE-based Assays	Negative	Negative	Positive

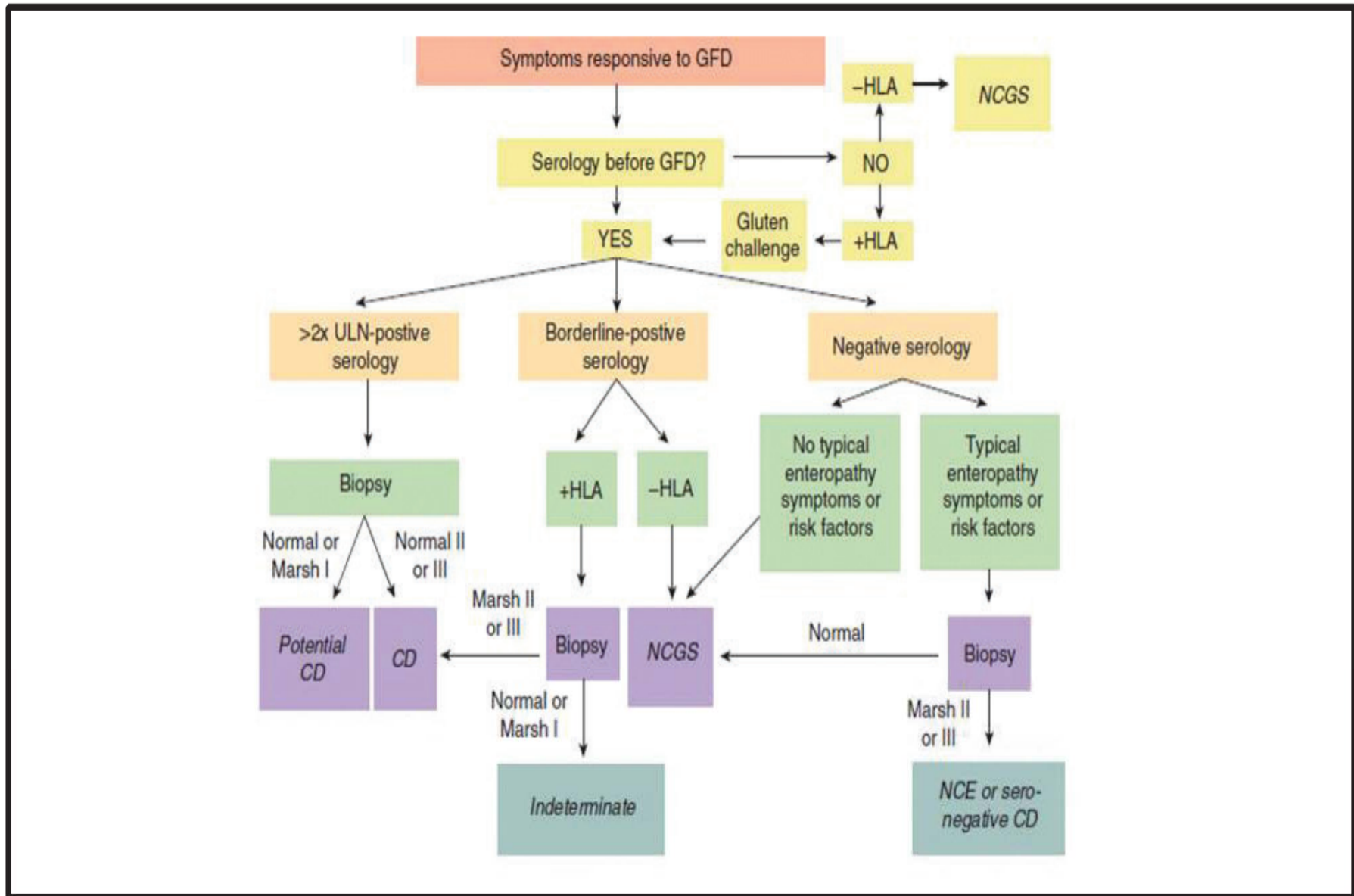


Figure 2. Diagnostic Algorithm to Differentiate Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) from Celiac Disease and Wheat Allergy (WA)