

Malabsorpční syndrom Idiopatické střevní záněty Megacolon congenitum

MARKÉTA HERMANOVÁ

Malabsorpční syndrom

Malabsorpční syndrom (MAS):

- soubor příznaků, které vznikají u chorob, u nichž dochází k poruše trávení, vstřebávání, sekrece a motility tenkého střeva
- projevy vyplývající z nedostatku živin, vitamínů, stopových prvků a minerálů, i přes jejich dostatečný obsah v potravě
- selektivní (př. malabsorpce B12, disacharidáz,..) nebo neselektivní

Klinické projevy:

- jednak z nedostatku složek potravy v organismu, jednak z jejich perzistence v lumen GIT
- průjmy, hubnutí, celková slabost a neprospívání, nechutenství, poruchy růstu, kožní eflorescence,

Primární* MAS: příčina je v enterocytech

Sekundární* MAS: příčina je mimo enterocyty

** Dnes preference rozdělení MAS dle lokalizace a charakteru postižení*

Projevy MAS

Složka potravy	Hlavní projevy malabsorpce
Protein	Hubnutí, svalová atrofie, edémy
Sacharidy	Flatulence průjem
Tuky	Steatorea, hubnutí, hemoragická diatéza, rachitis/ osteomalacie
Vitamín B12	Neuroanemický syndrom, atrofická glositida
Železo	Mikrocytární sideropenická anémie
Kalcium	Tetanie, poruchy mineralizace tvrdých tkání

Digestce

1. **Orální fáze:** v dutině ústní škrob štěpen alfa amylázou
2. **Gastrická fáze:** HCl, pepsin – denaturace bílkovin a jejich štěpení na polypeptidové řetězce
3. **Enterální fáze:** trypsin, chymotrypsin, elastasa, karboxypeptidasa, lipáza, alfa-amyláza – bílkoviny, tuky a glycidy jsou odbourávány do asimilovatelných forem

Tenké střevo: působení pankreatických enzymů a žlučových kyselin.

4. **Terminální digestce a transepiteliální transport** – tripeptidázy, dipeptidázy, disacharidázy - hydrolytické procesy peptidů a sacharidů v kartáčovém lemu enterocytů a transport živin, tekutin a elektrolytů transepiteliálně

Příčiny MAS při porušení intestinální fáze

Deficientní aktivita disacharidáz a oligopeptidáz vázaných na mikrovilózní membránu (pozn. pouze monosacharidy mohou být vstřebány enterocyty, oligopeptidy a dipeptidy mohou být vstřebány i alternativně)

- abnormální funkce mikrokloků: primární (absence disacharidázy v normálním klku) nebo sekundární (při patologických změnách mikrokloků – céliakální sprue (CS), mikrovilózní inkluzní choroba)

Zmenšení resorpční plochy: resekční výkony, píštěle, choroby poškozující sliznici – CS, Whippleova choroba, nádory, záněty, poškození sliznice ionizujícím zářením, kolagenózy, amyloidóza,...)

Porucha metabolické funkce enterocytů (porucha tvorby chylomikronů při abetalipoproteinémii v důsledku absence apoproteinu B; nespecificky u dalších chorob: CS, m. Whipple, gastrinom,...)

Porucha transportu (m. Whipple, kongenitální lymfangiektázie, blokáda lymfatik)

„Primární“ MAS

Vrozené nebo získané enzymatické defekty buněk sliznice tenkého střeva:

- Deficity enzymů kartáčového lemu enterocytů (disacharidáz (nejčastěji laktázy) a enteropeptidáz)
- Poruchy transportu glukózy, fruktózy, galaktózy a aminokyselin (bez možnosti morfologické diagnostiky, převážně AR)

Abetalipoproteinémie (AR): porucha transportu tuků při chybění apolipoproteinu B, s akumulací lipidů v enterocytech

Céliakie/celiakální sprue/glutenová enteropatie: nesnášenlivost lepku

Céliakie/céliakální sprue/gluten-senzitivní enteropatie: nesnášenlivost lepku, glutenu resp. jeho frakce gliadinu)

Prevalence: 0,6-1 %

Terapie: bezlepková dieta

Klinika: MAS (průjmy,...)

Komplikace: maligní lymfomy (lymfom z T buněk asociovaný s enteropatií) a adenokarcinomy tenkého střeva

Asociace s dermatitis herpetiformis Duhring

Protilátky proti tkáňové transglutamináze (TG), endomysiu a deamidovanému gliadinu (deamidace TG)

Častější výskyt HLA znaků II. třídy HLA DQ2 nebo DQ8

(vliv genetické, imunitní, zevní faktory)

Daignostika: sérologické vyšetření protilátek, histologické vyšetření biopsie duodena, typizace HLA

Histopatologický nález: atrofie klků, hyperplazie krypt, zvýšený počet IEL (intraepiteliální lymfocytóza)

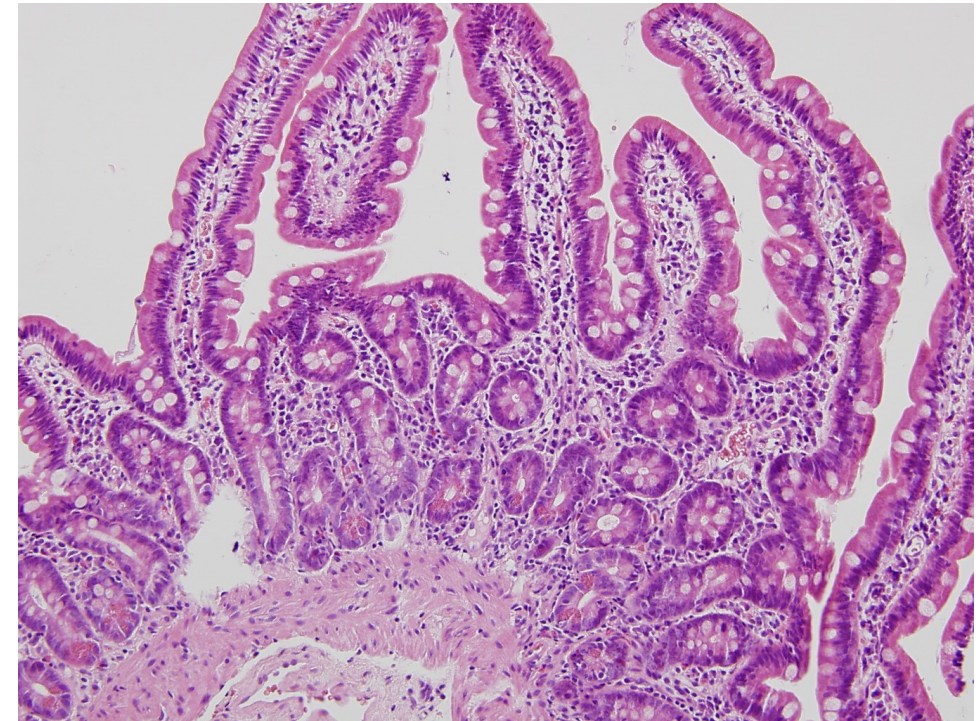
Normální sliznice tenkého střeva

Poměr výšky klků a krypt 3:1 – 5:1

Normální počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL): 40 IEL/ 100 enterocytů

Přítomnost kartáčového lemu (PAS+, alkalická fosfatáza +)

Diferencované enterocyty



Charakteristika IEL

subpopulace T lymfocytů (thymus?, střevo?)

CD3+/CD2+ (95%)

CD8+ (70-90 %)

CD8- IEL (na terapii refrakterní sprue – ulcerativní jejunitis – prekurzor T lymfomu asociovaného s enteropatií)

cytotoxické T lymfocyty ?

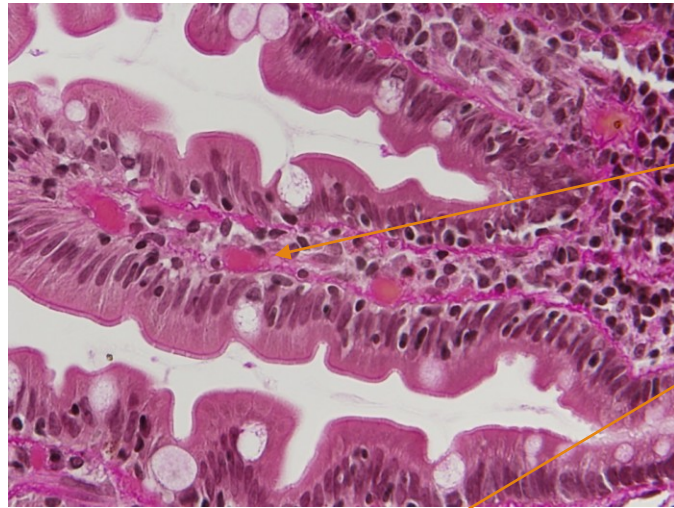
norma: 40/IEL/100 enterocytů

Zvýšený počet IEL: **CS** (+ giardiasis, potravinové alergie, tropické sprue, autoimunní enteropatie, GVHD)

Klasifikace CS – Marsh – typy 0-3c

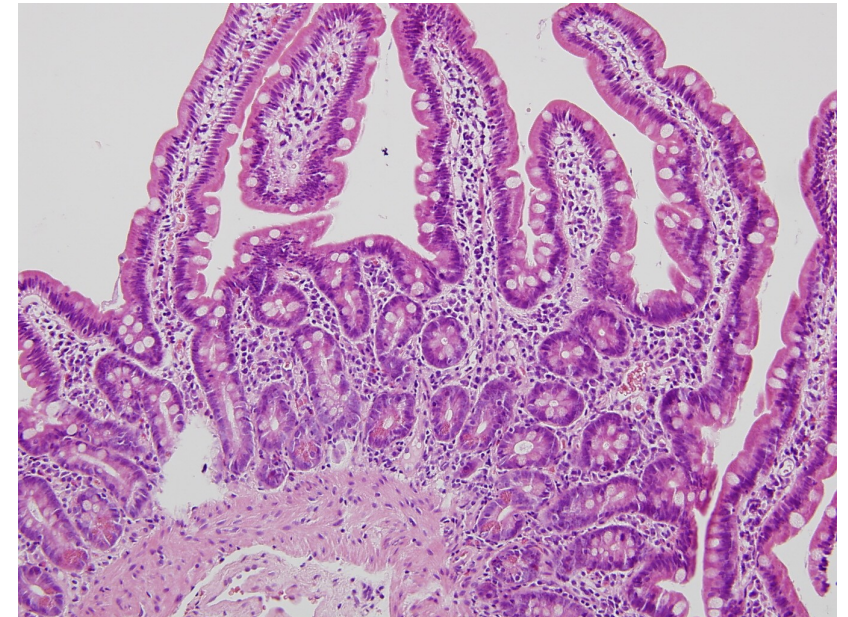
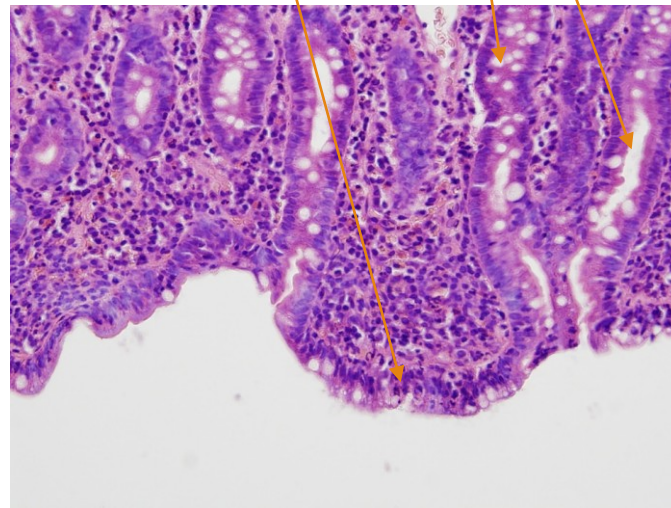
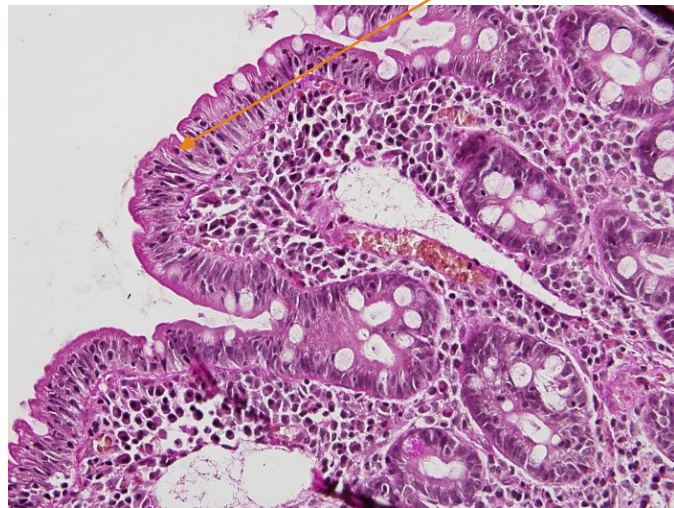
	0 norma	1 infiltrativní	2 hyperplastický	3a destruktivní typ	3b	3c
IEL - na 100 enterocytů	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40
krypty	norma	norma	hypertrofie	hypertrofie	hypertrofie	hypertrofie
klky	norma	norma	norma	mírná atrofie	střední atrofie	úplná atrofie

Céliakální sprue



zvýšený počet intraepitelových lymfocytů (IEL, CD8+)

atrofie klků, hyperplazie krypt



Normální sliznice

Enzymová histochemie

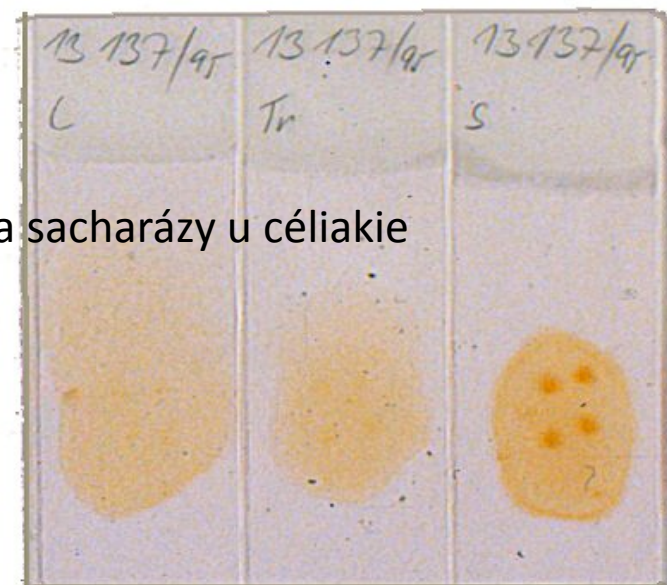
Normální aktivita laktázy, trehalázy a sacharázy



Deficit laktázy



Deficity laktázy, trehalázy a sacharázy u céliakie



Deficit trehalázy



„Sekundární“ MAS: příčiny žaludeční, jaterní, biliární a pankreatické

Porušení normální kontinuity distálního žaludku a střeva při ektomiích

Pankreatogenní příčiny MAS (záněty, nádory, cystická fibróza)

Deficitní či neúčinné žlučové kyseliny (ŽK):

- porucha tvorby ŽK při lézích hepatocytů/hepatopatiích
- pomnožení bakteriální flóry z poruchy motility střeva (ŽK dekonjugovány nadbytkem bakterií)
 - syndrom slepé kličky
 - divertikulóza
 - poruchy motility z neuromuskulárních příčin
 - deficit ŽK při bypassu nebo resekci distálního ilea po chirurgických zákrocích

pozn. podmínky pro adekvátní složení a množství ŽK nutných pro vstřebávání tuků (ŽK emulgují tuky):

správná funkce hepatocytů

neinhibovaný tok žlučovými cestami

enterohepatická cirkulace ŽK (95 % recyklováno – nezablokované žlučové cesty, normální absorptivní funkci ilea, normální intestinální mikrofloru)

Některé další příčiny MAS

Tropické sprue

(střední Amerika, východní Asie, střední Afrika) – předpokládá se infekční agens reagující na ATB

Whippleova choroba

- původce *Tropheryma whipplei* – G+ aktinomyceta + mírný deficit buněčné imunity + inhibice baktericidní schopnosti makrofágů
- šíření lymfatickou cestou, MAS v důsledku blokády lymfatických uzlin
- *histologický nález*: PAS+ makrofágy ve sliznici střevní + molekulární genetický či imunohistochemický průkaz TW
- klinický průběh: asymptomatické přenašeči, akutní infekce, lokalizovaná chronická infekce, systémová chronická infekce

Kolagenní sprue (subepiteliálně depozita kolagenu)

Mikrovilózní inkluzní choroba: AR, apikální intracytoplazmatické inkluze, PAS+ (dg. i elektronoptická, IEL v normě)

Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD)

- CROHNOVA CHOROBA (CD)
- ULCERÓZNÍ KOLITIDA (UC)
- INDETERMINOVANÁ KOLITIDA (IC) – 10-15% IBD

Etiopatogeneze IBD:

imunitní systém, mikrobiom, environmentální faktory, genetické vlivy

Abnormální imunitní odpověď na přítomnost intestinální mikroflóry u geneticky predisponovaných jedinců (neadekvátní odpověď slizničního imunitního systému na lumenální obsah)

Genetická predispozice

(HLA DR1/DQw5 alelická kombinace u CD; HLA DR2 u UC; mutace v *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain gene) u CD)

Autoimunní choroba?

(imunitní odpověď namířeno proti vlastním Ag strukturám (protilátky proti tropomyosinu u části pacientů s UC) či Ag intestinálních mikrobů)

pANCA+ u 75 % pacientů s UC a 11 % s CD, ASCA protilátky pozitivní u CD (proti polysacharidu *Saccharomyces cerevisiae*)

IBD

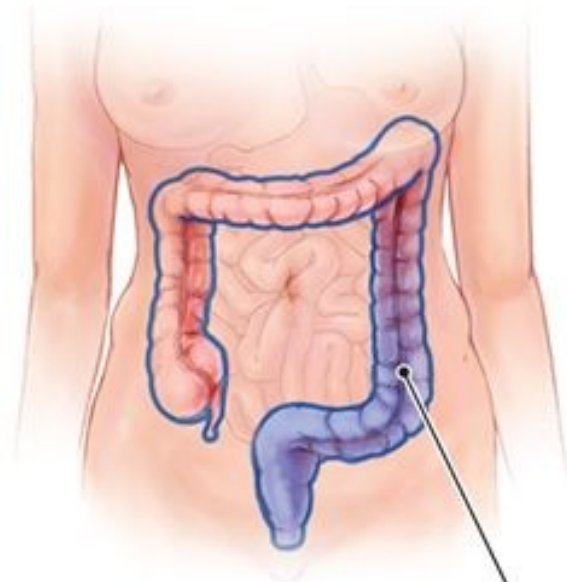
Crohnova choroba

- Chronický transmurální zánět, s granulomy, nejčastěji s postižením tenkého střeva (typicky terminální ileitida), s možností postižení celé trávicí trubice, typické segmentální postižení („skip lesions“)
- Ztluštění a stenózy postižených úseků, fisury, fistuly, perforace, peritonitidy...časté chirurgické intervence
- Klinicky: MAS, ztráta proteinů, malabsorpce vitamínu B12
- Extraintestinální manifestace CD: migrující polyartritidy, ankylozující spondylitida, sacroiliitida, uveitida,....
- Zvýšené riziko vzniku malignity GITu (méně než u UC)

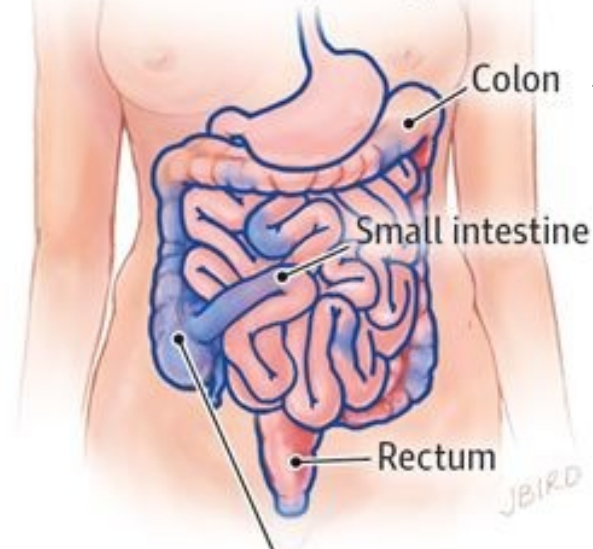
Ulcerózní kolitida

- Chronický zánět, nespecifický (negrnulomatózní), obvykle netransmurální s postižením sliznice a submukózy, postihuje kontinuálně rektum a colon
- Komplikace: toxická dilatace, perforace, hemoragie, anémie, častá asociace s primární sklerozující cholangitidou)
- Vysoké riziko vzniku dysplazie a kolorektálního karcinomu u dlouhotrvající aktivní UC

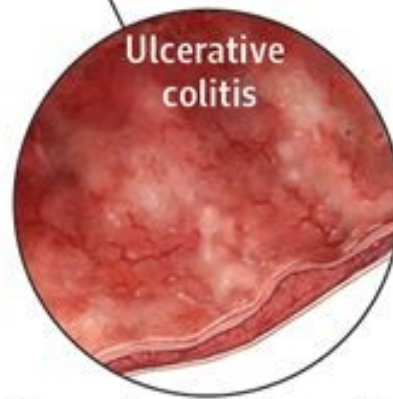
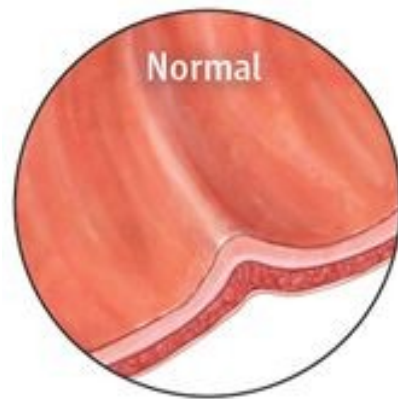
Ulcerative colitis typically begins in the rectum and may extend continuously to involve the entire colon.



Crohn disease most commonly involves the end of the small intestine and beginning of the colon and may affect any part of the GI tract in a patchy pattern.



Colon wall



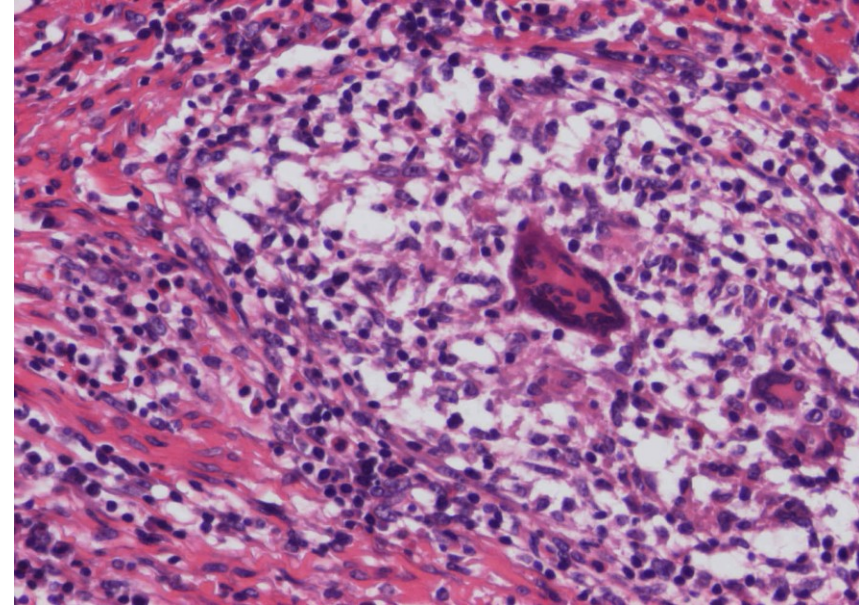
Ulcerative colitis usually affects only the inner layer of the bowel wall.

Crohn disease may affect all layers of the bowel wall.

Morbus Crohn

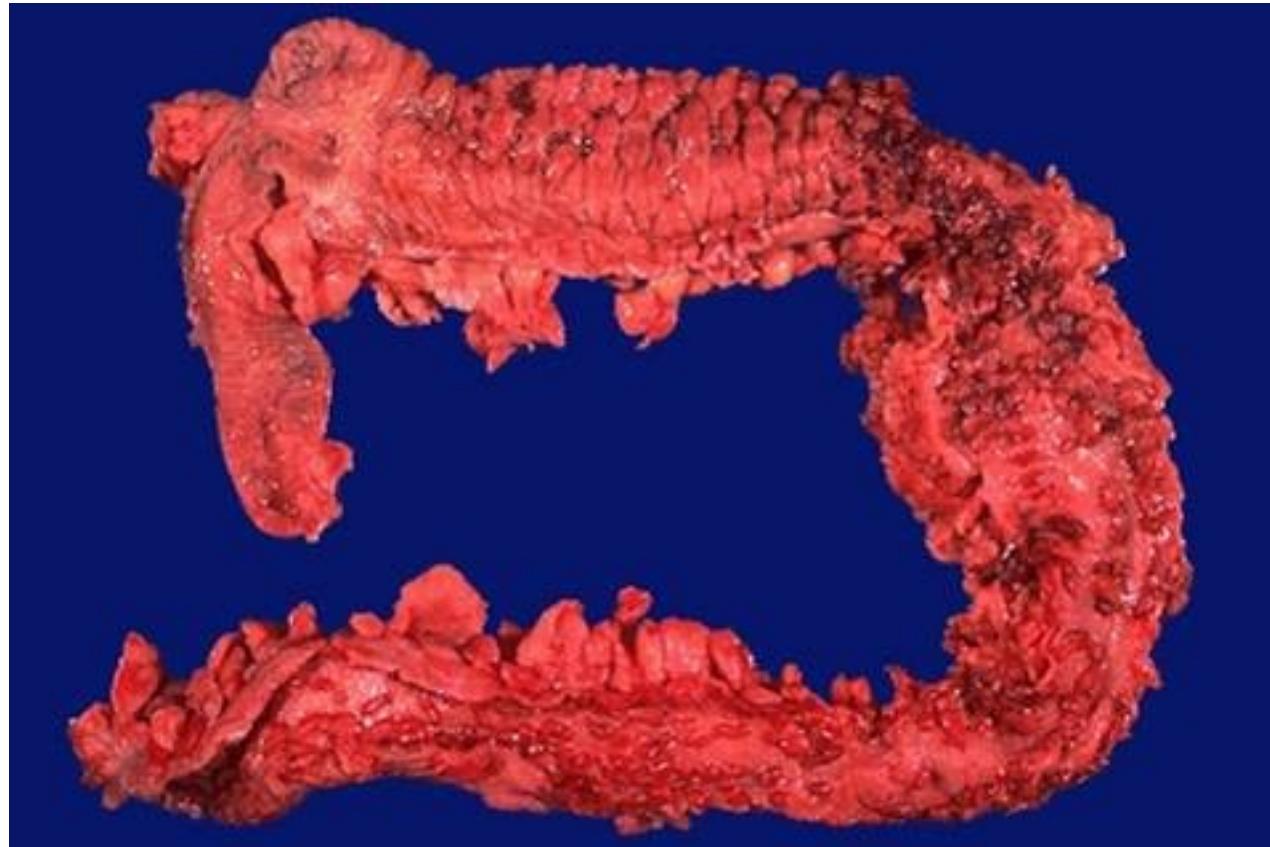


Ileitis terminalis

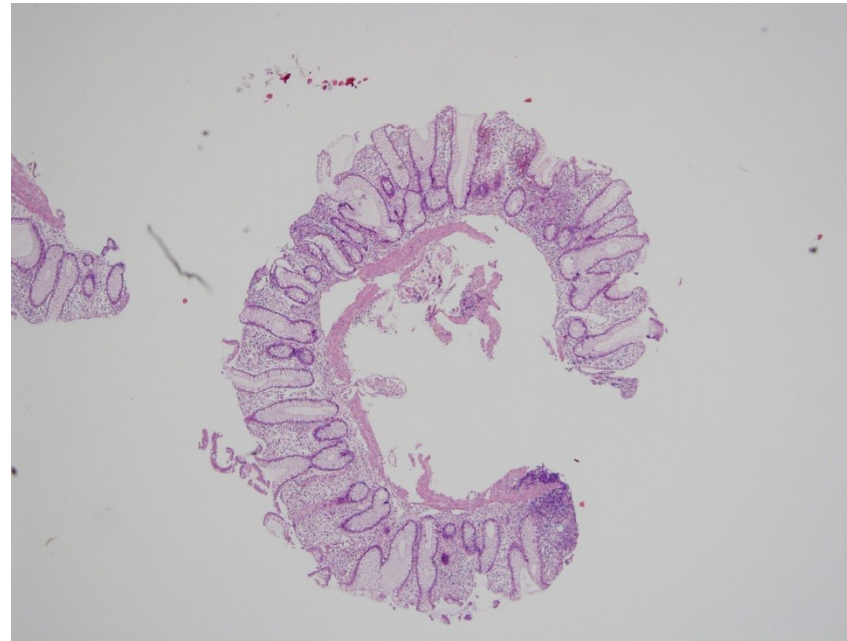
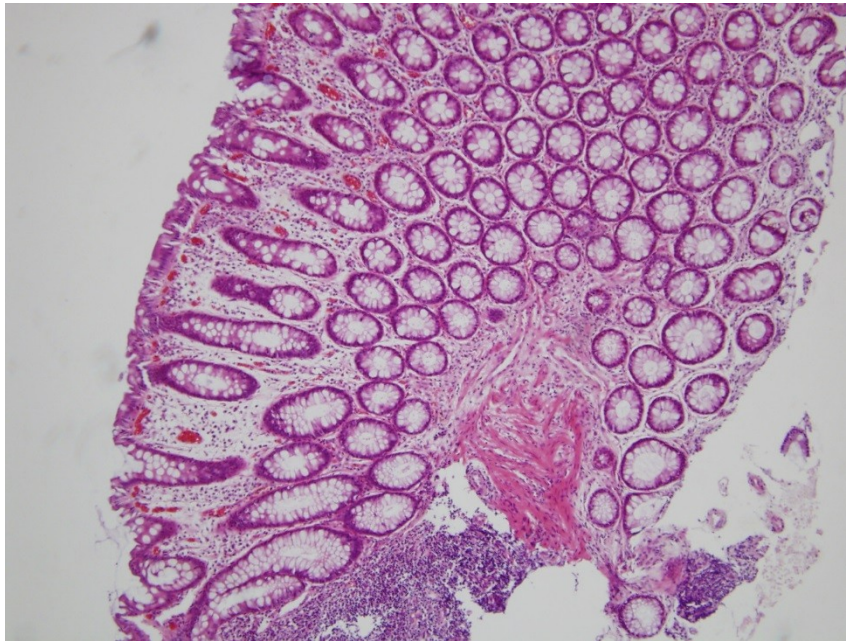


Granulom

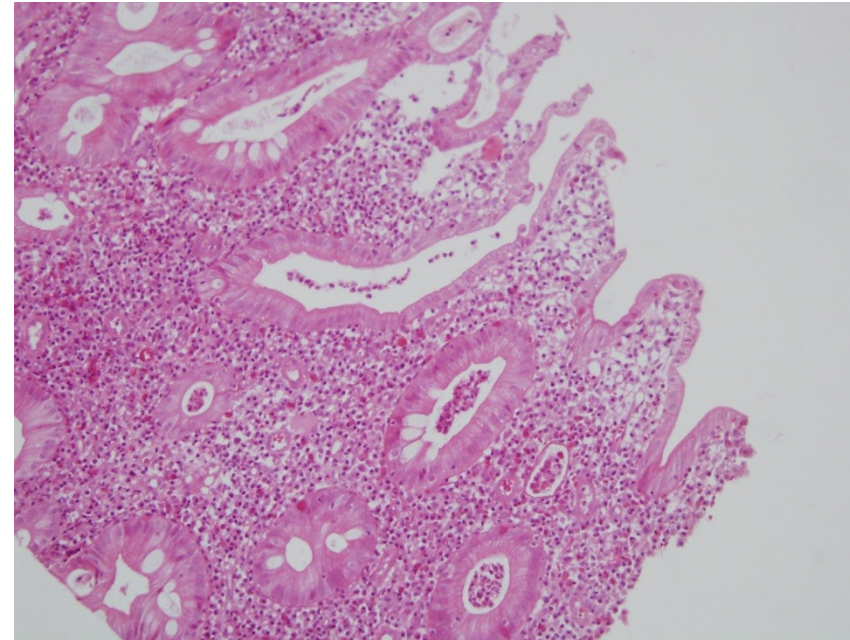
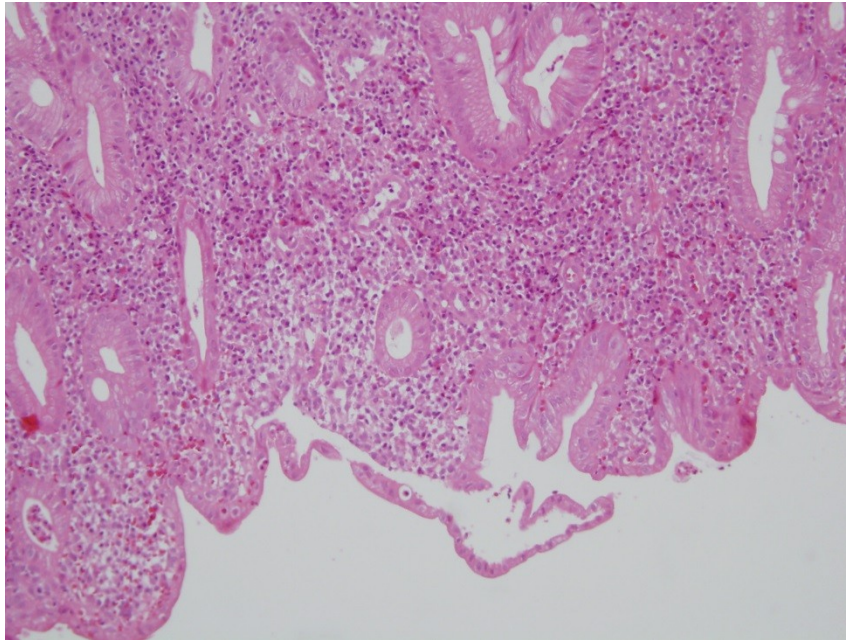
Ulcerózní kolitida- pankolitida



Normální sliznice vs klidové stádium UC



Aktivní IBD kolitida

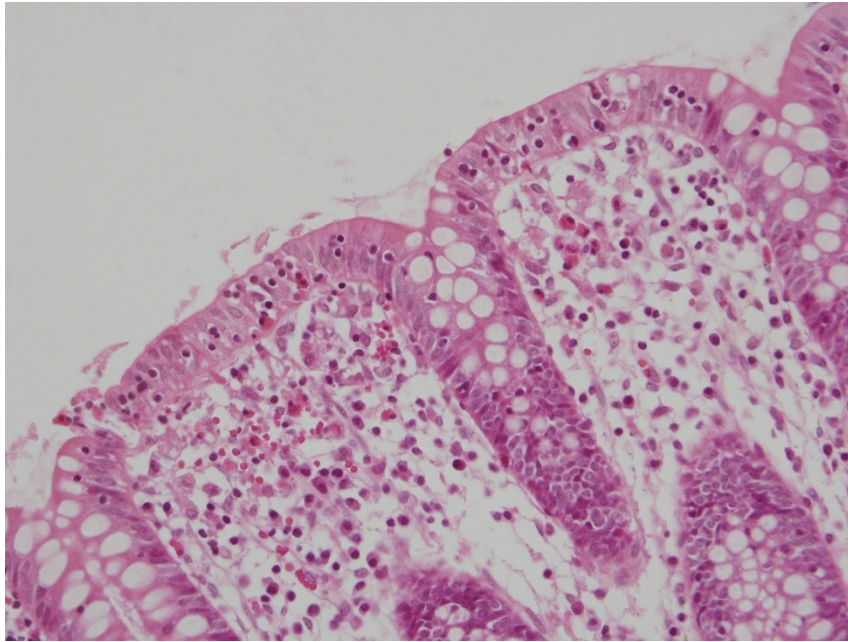


Specifické formy kolitid:

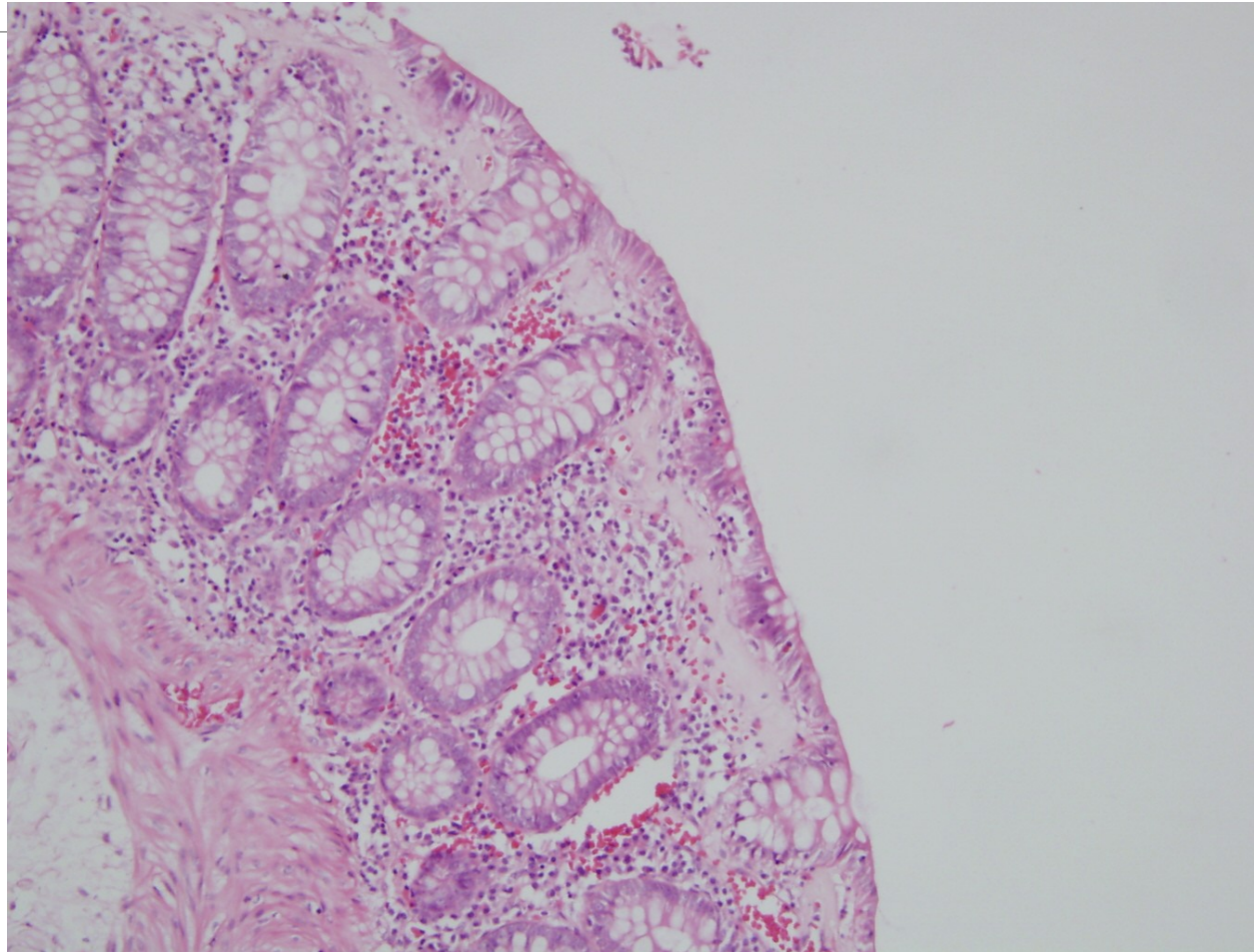
Mikroskopická kolitida (syndrom: chronický vodnatý průjem s chronickým zánětlivým infiltrátem sliznice bez patologie kolonoskopicky; F:M=7,5:1; asociace s autoimunními chorobami)

1. **Kolagenní kolitida** (pruh kolagenu subepiteliálně 10 μ m a více)
2. **Lymfocytární kolitida** (>20 IEL/100 epitelí)

Lymfocytární kolitida



Kolagenní kolitida



Eosinofilní kolitida (>60 eosinofilů/10HPF, eosinofily v muscularis mucosae či v kryptových abscesech; alergická proktitida/kolitida)

Graft Versus Host Disease (GVHD); akutní „apoptotoická kolonopatie“; chronická ve střevě vzácně

Ischemická kolitida (hemoragie, nekrózy, hemosiderin, longitudiálně probíhající vředy, striktury, splenická flexura, fibróza muscularis propria)

Infekční a/nebo self limited kolitida

Pseudomembranózní kolitida

Postradiační kolitida (fistulace, vředy, striktury, atrofická sliznice, ektatické cévy, fibróza s hyalinizací, ztlustění stěny cév a stenóza cévních lumen)

Drug induced kolitida (např. kolitida způsobená nesteroidními antirevmatiky)

Diverzní kolitida (resekce střeva-stomie-zaslepení orálního konce distálního střeva-zánět distálního segmentu střeva (v.s. při absenci mastných kyselin s krátkým řetězcem, jejichž deficit anizuje viabilitu kolonocytů))

TBC (primární (při infekci BK alimentární cestou) a sekundární (šíření BK do střeva při plicní tbc, vykašlání a spolýkání infikovaného sputa))

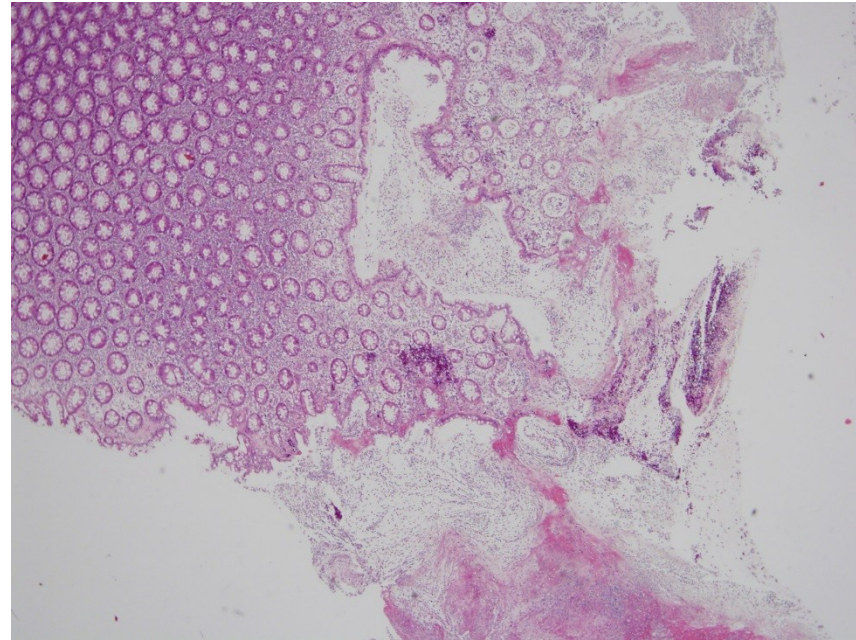
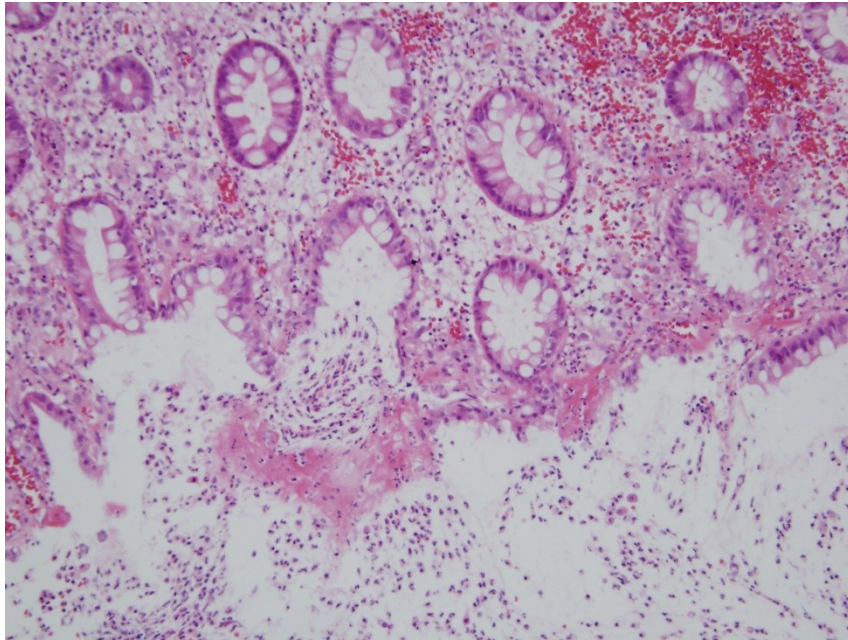
Pseudomembranózní kolitida

- Clostridium difficile

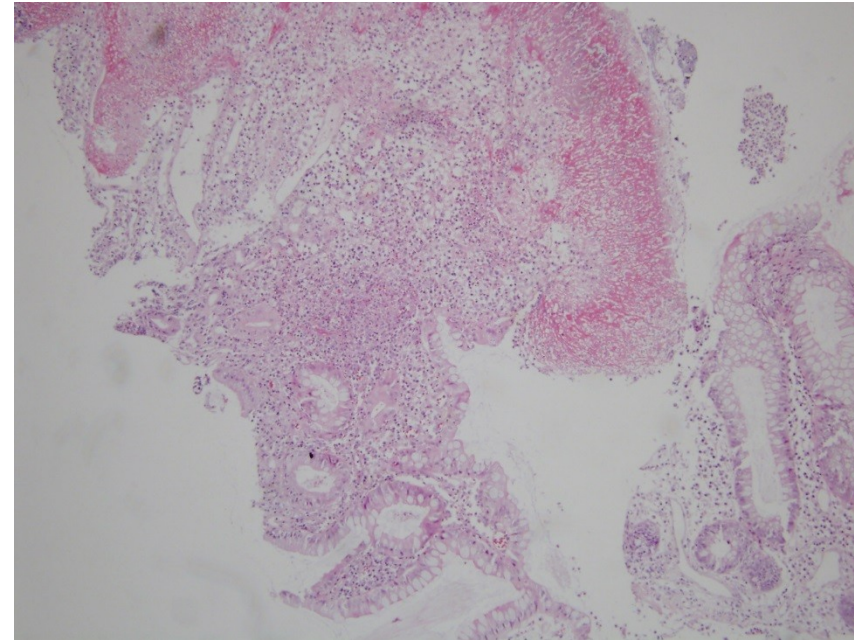
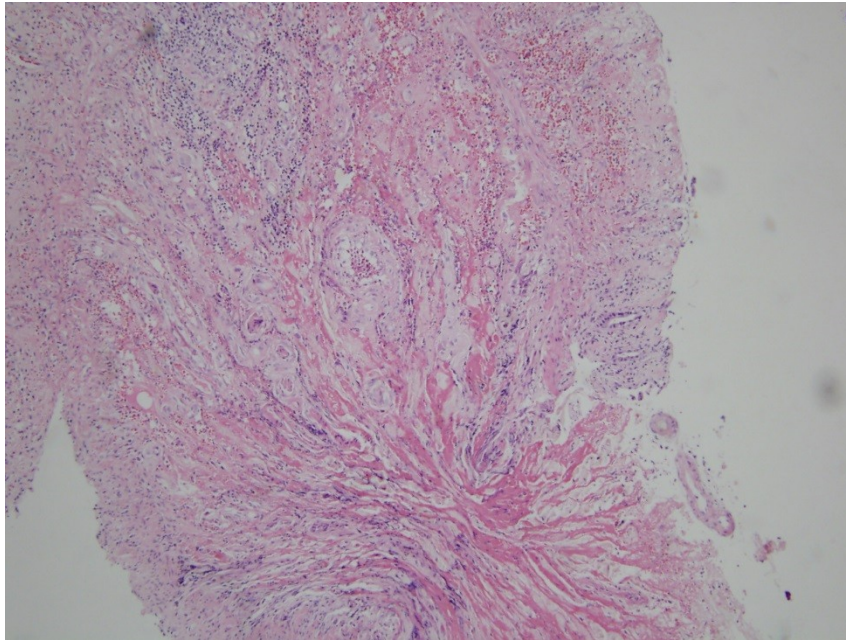
Onemocnění asociované s formacemi pseudomembrán

- ATB asociovaná kolitida
- Ischémie – ischemická kolitida
- Hemolyticko-uremický syndrom
- Chemoterapií indukované intestinální poškození
- Neutropenická enterokolitida
- Shigelóza, Amébiáza
- Kolitida komplikující obstrukci
- Slizniční prolaps
- Toxické poškození těžkými kovy

Pseudomembranózní kolitida



Ischemická kolitida



Otázky pro patologa...slizniční biopsie

Je sliznice zánětlivě infiltrovaná?

Jsou vyjádřeny známky IBD?

Jestliže se jedná o IBD enteritidu, jsou vyjádřeny známky favorizující dg. UC nebo MC?

Jsou vyjádřeny znaky jiného typu kolitidy

Hodnocení biopsie – mikroexcize:

Hodnocení architektiky krypt:

- Atrofie krypt; vzdálenost spodiny krypt od muscularis mucosae
- Distorze architektiky krypt
- Zánětlivé pseudopolypy, viliformní transformace

Epiteliální změny:

- Deplece mucinu
- Metaplazie (Panethových buněk, pylorická)
- Přítomnost IEL, kryptitidy, kryptových abscesů
- Přítomnost specifických mikroorganismů
- Dysplastické změny epitelu

Změny v lamina propria mucosae

- Přítomnost zánětlivého infiltrátu, jeho charakter a distribuce (fokální vs difúzní, superficiální vs bazální, v kryptách, extenze přes muscularis mucosae)
- Bazální plazmocytoza
- Přítomnost fibrózy, granulomů, mikroorganismů

Nejdůležitější znaky odlišující IBD a non-IBD

Atrofie krypt

(vzdálenost mezi kryptami vyšší než 1 krypta)

Distorze krypt

(neparalelní, větvcí se)

Bazální plasmocytóza s kulatobuněčnou zánětlivou celulizací proprie

(více než 3 plazmatické buňky na kryptu pod její úrovní)

Vzdálená metaplazie Panetových buněk

(od hepatální flexury distálně)

Nálezy kolorektálních biopsií

Normální nálezy

Zánět (IBD vs non-IBD)

-Neklasifikovatelný

-IBD:

- indeterminovaná IBD kolitida

- typ UC

- typ MC

-Infekční typ

-Jiné kolitidy (definované)

* jednoznačné odlišení typu IBD (UC vs MC) z mikroexcize není možné; senzitivita a specificita obvykle nepřesahuje 75 %

Megacolon congenitum/ Hirschsprungova nemoc

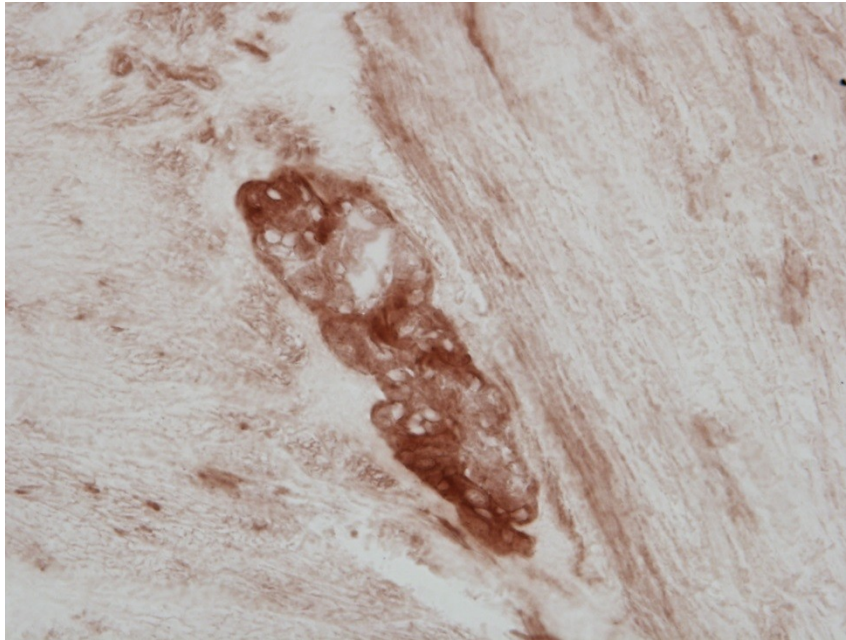
- aganglionóza tlustého střeva=megacolon congenitum (dilatace střeva nad neinervovaným úsekem)
- nedostatečná kolonizace střevní stěny prekurzory gangliových buněk, migrujících z neurální lišty trávicí trubici
- výskyt familiární i sporadický
- příčina genetická + modifikace zevními faktory
- známo >10 genů asociovaných s HN, nejčastěji mutace genu *RET*

(geny zodpovědné za regulaci proliferace, diferenciaci, migrace a přežívání neurálních buněk intestinálního nervového systému)

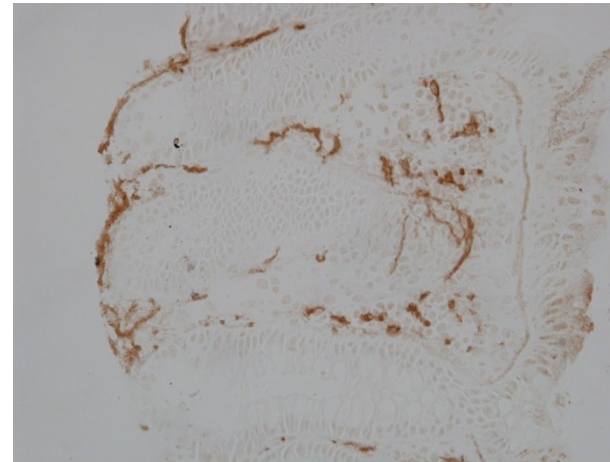
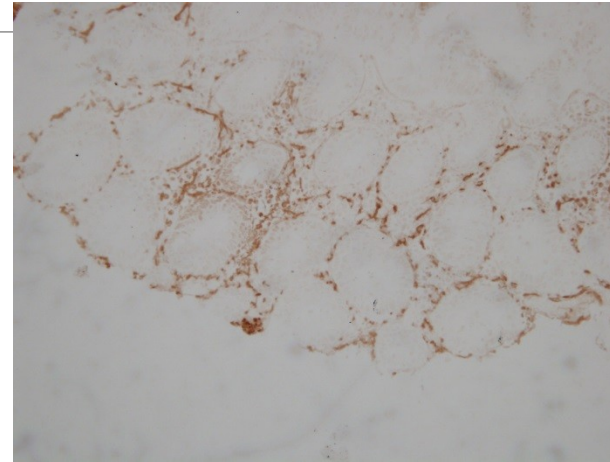
- chybění gangliových buněk submukózního a myenterického plexu různého rozsahu, vždy postižení rekta; bioptické vyšetření součástí diagnostiky
- porucha vyprazdňování mekonia u novorozenců, zácpa, zvracení, někdy průjmy, život ohrožující enterokolitida a toxické megacolon

Diagnostika HN:

- klinická
- histopatologická (absence gangliových buněk submukózního plexu; výrazně zvýšené množství ACHE+ nervových vláken v lamina propria mucosae a muscularis mucosae)



ACHE+ gangliové buňky myenterického plexu



ACHE+ nervová vlákna ve sliznici

Enzymová histochemie – průkaz aktivity acetylcholinesterázy

Intestinální neuronální dysplazie či hyperganglionóza

hyperplazie myenterického plexu (giant ganglions; norma 3-5 gangliových buněk, zde 7-10 neuronů)

zvýšená ACHE aktivita v nervech lamina propria muscosae a submukóze

klinické projevy podobné HN

velmi často normalizace do 1 roku věku; tuto dg. pro floridní patologické případy

podobná léze u MEN II a neurofibromatózy (von Recklinghausenova choroba)

Získané megacolon

komplikace: perforace, peritonitida

Obstrukce střeva (nádorová, striktura zánětlivé geneze)

Toxické megacolon (komplikace ulcerózní kolitidy či m. Crohn)

Funkční psychosomatické poruchy

Chagasova choroba (trypanosomiáza) – destrukce myenterického plexu přímou invazí parazitem

Děkuji za pozornost....

