



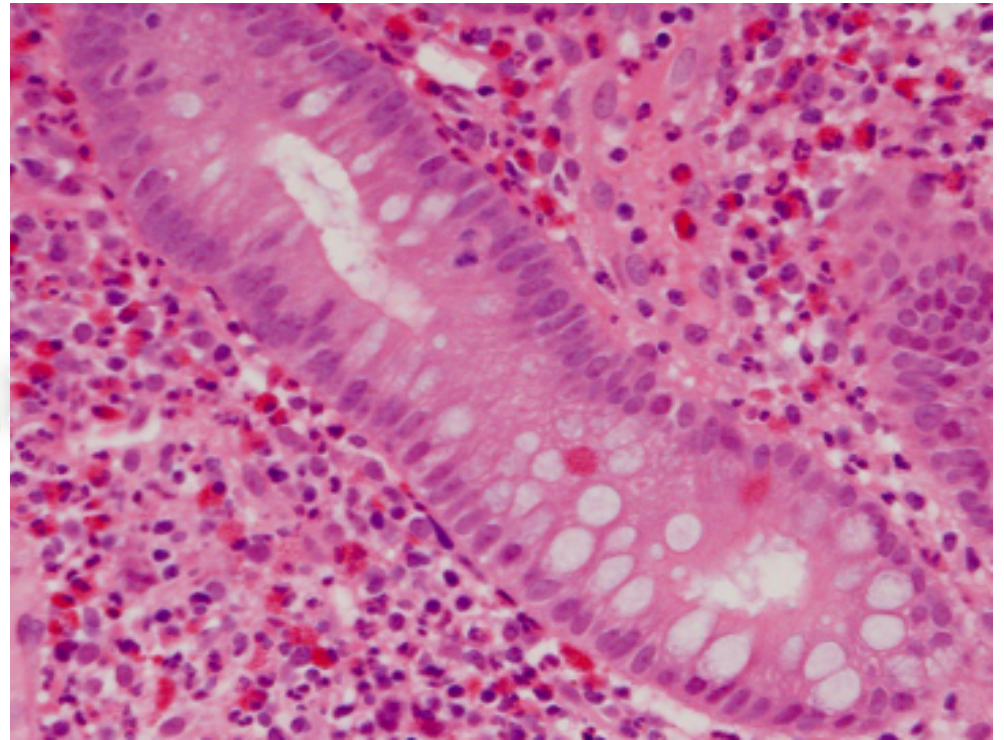
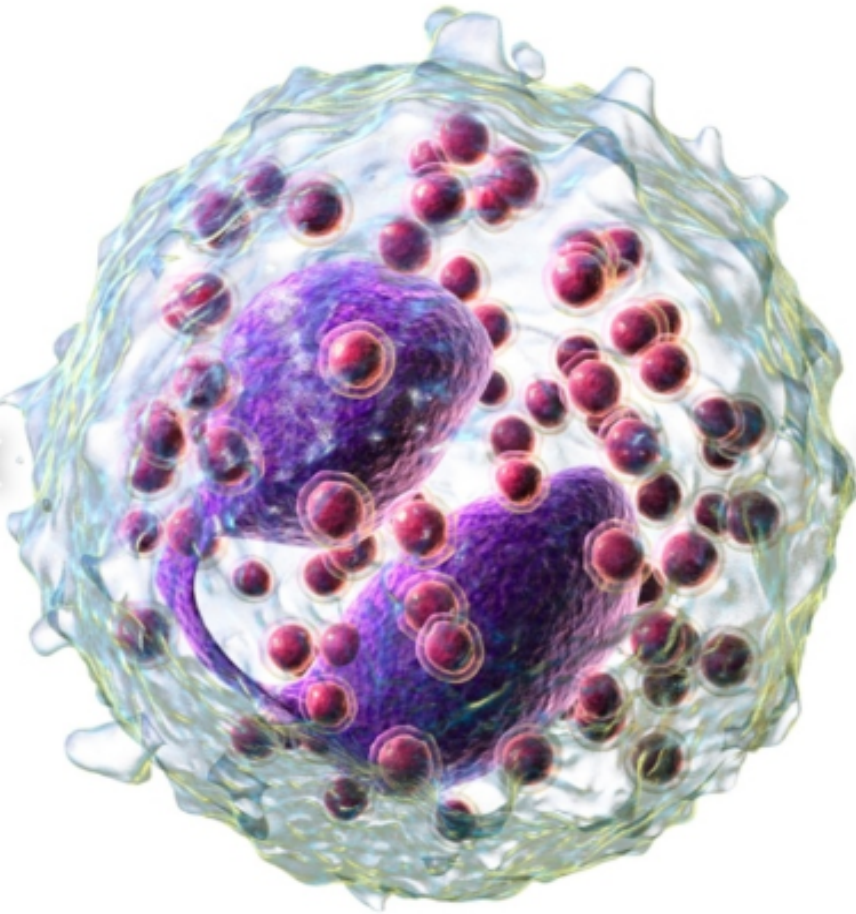
# Colites à éosinophiles et colites microscopiques:

N. Bennani Guebessi

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques  
CHU Ibn Rochd, Casablanca

*43° congrès de la SMMAD, 5° congrès de la Fédération Maghrébine de Gastro-entérologie, 21-23 Novembre 2019, Tanger*

# 1 - Colites à éosinophiles



# Introduction

- Entité clinique et histologique rare incluse dans le groupe des « eosinophilic gastrointestinal disorders »
- Infiltration importante de la paroi digestive par des PNE + lésions associées
- Sans cause évidente
- Atteinte colique : segmentaire ou diffuse
- Corrélation anatomo-clinico-radiologique et biologique

# Épidémiologie

- Difficile à préciser
- Distribution bimodale: néonatal - adulte jeune
- Légère prédominance féminine
- USA: 2.3 / 100000 adultes et 1.6/100000 enfants\*
- prévalence des EGIDs / patients 0-64 ans:
  - 6.3/100,000, EG
  - 8.4.100,000 EGE
  - Et 3.3/100,000 EC\* \*

\* *Mansoor et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15:1733-41*

\* \* *Jensen et al. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016;62(1):36-42*



# Classification

## BOX 68-1 CLASSIFICATION OF EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISORDERS

### EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS EoE

#### Primary

- Atopic
- Nonatopic
- Familial

#### Secondary

- Eosinophilic disorders
  - Eosinophilic gastroenteritis
  - Hypereosinophilic syndrome
- Noneosinophilic disorders
  - Iatrogenic
  - Infection
  - Gastroesophageal reflux disease
  - Esophageal leiomyomatosis
  - Connective tissue disease (scleroderma)

### EOSINOPHILIC GASTRITIS AND GASTROENTERITIS EG, EE

#### Primary (Mucosal, Muscularis, and Serosal Forms)

- Atopic
- Nonatopic
- Familial

#### Secondary

- Eosinophilic disorders
  - Hypereosinophilic syndrome

#### Noneosinophilic disorders

- Celiac disease
- Connective tissue disease (scleroderma)
- Iatrogenic
- Infection
- Inflammatory bowel disease
- Vasculitis (Churg-Strauss syndrome)

### EOSINOPHILIC COLITIS EC

#### Primary Eosinophilic Colitis (also Allergic Colitis of Infancy)

- Atopic
- Nonatopic

#### Secondary

- Eosinophilic disorders
  - Eosinophilic gastroenteritis
  - Hypereosinophilic syndrome
- Noneosinophilic disorders
  - Celiac disease
  - Connective tissue disease (scleroderma)
  - Iatrogenic
  - Infection
  - Inflammatory bowel disease
  - Vasculitis (Churg-Strauss syndrome)

From Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28. © 2004, with permission from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology.

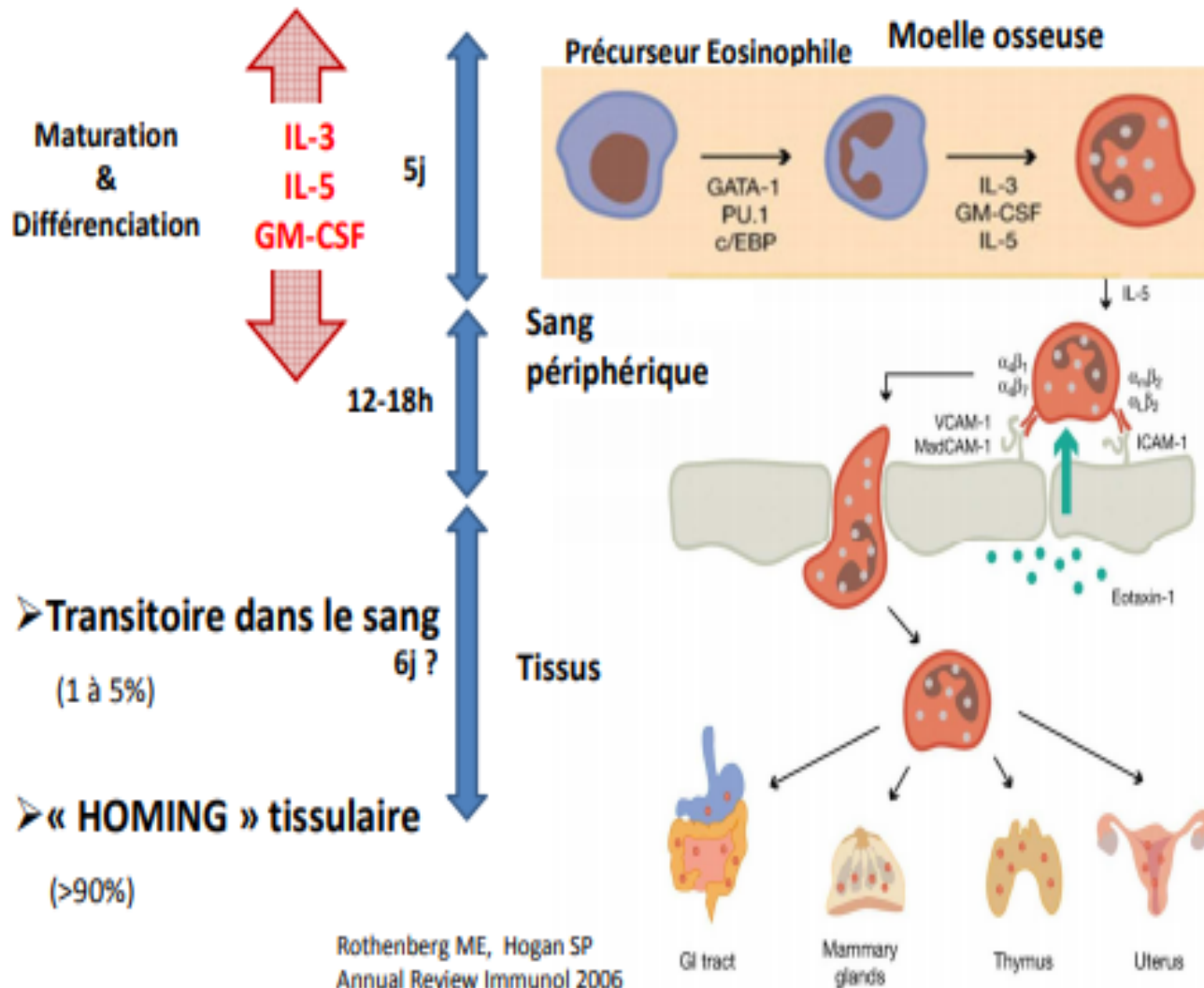
# Classification de KLEIN et al

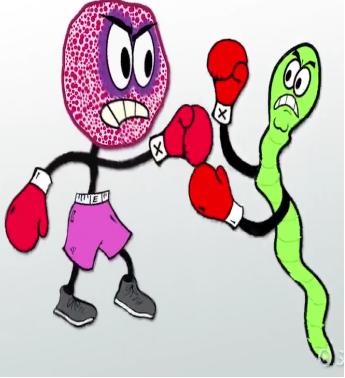
Localisation des éosinophiles	Distribution	Symptômes
Muqueuse	57,5 %	Nausées, vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif, anémie Malabsorption, diarrhée, entéropathies exsudative Retard de croissance
Musculeuse	30 %	Signes d'obstruction luminale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5 %	Ascite Ballonnement Péritonite

# Étiologies

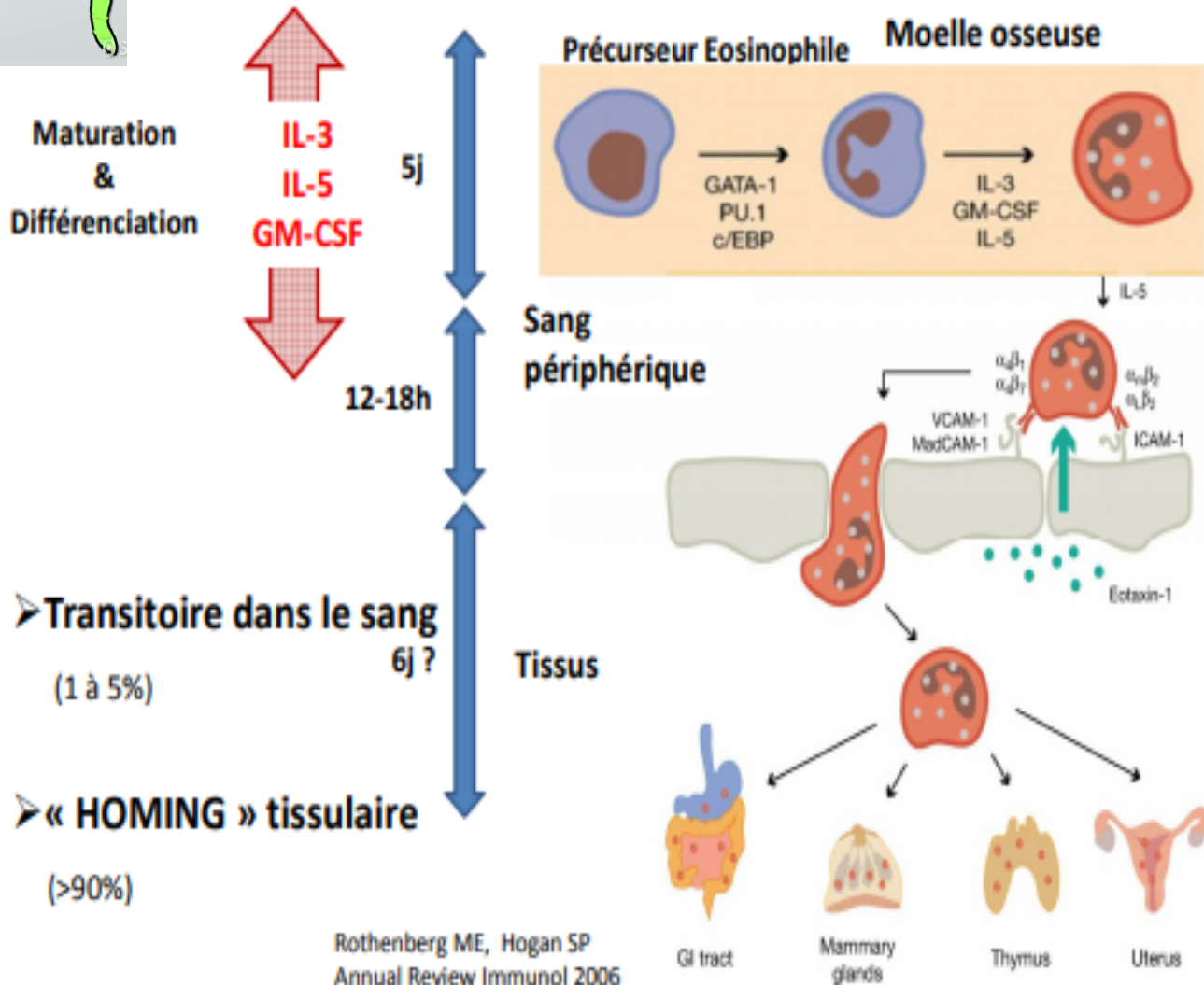
- L' étiologie précise est inconnue
- Interaction entre facteurs environnementaux et génétiques
- Association avec des maladies allergiques: rhinite, asthme, sinusite, dermatite , allergie alimentaire, eczema, urticaire...

# Physiopathogénie





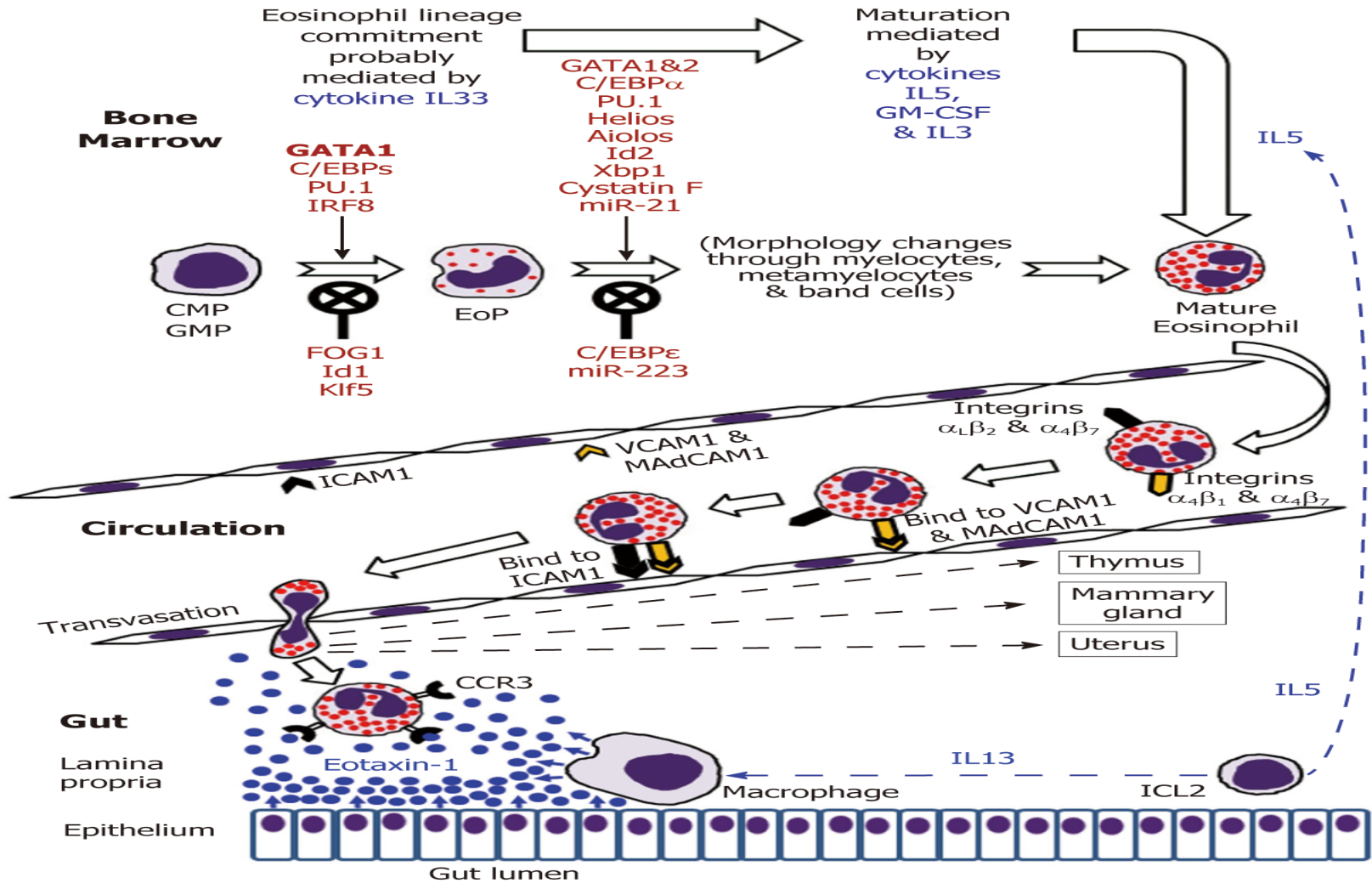
# Physiopathogénie



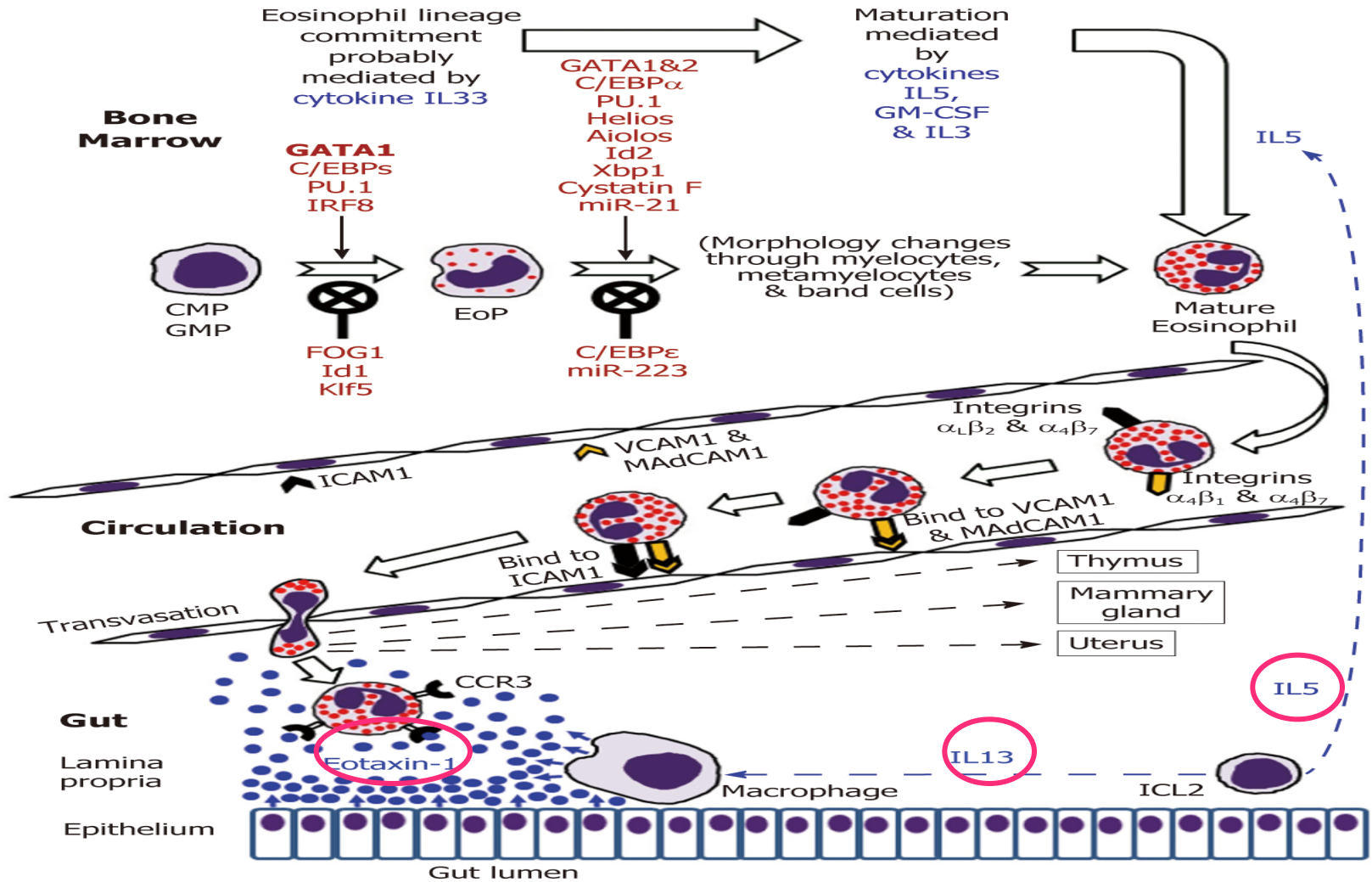


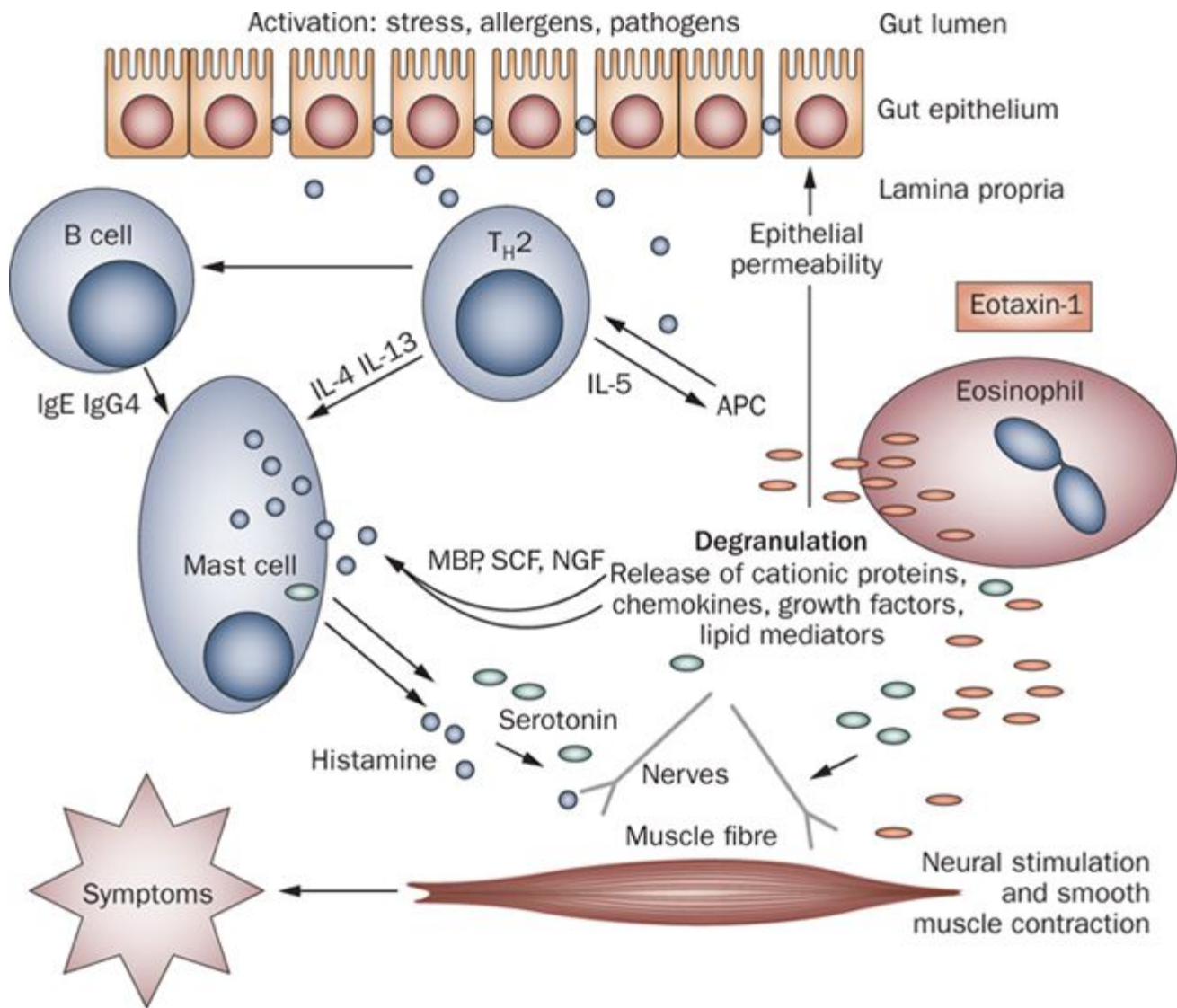
Granules	Cytotoxic effect on epithelium	Antiviral and ribonucleus activity	Toxic pores	Increase smooth muscle activity (Dysfynction M2)	Severity of EGID
Major basic protein (MBP)	√	-	√	√	√
Eosinophil peroxidase (EPO)	√	-	-	-	
Eosinophil cationic protein (ECP)	√	√	-	-	√
Eosinophil derived neurotoxin (EDN)	-	√	-	-	-

# Physiopathogénie



# Physiopathogénie



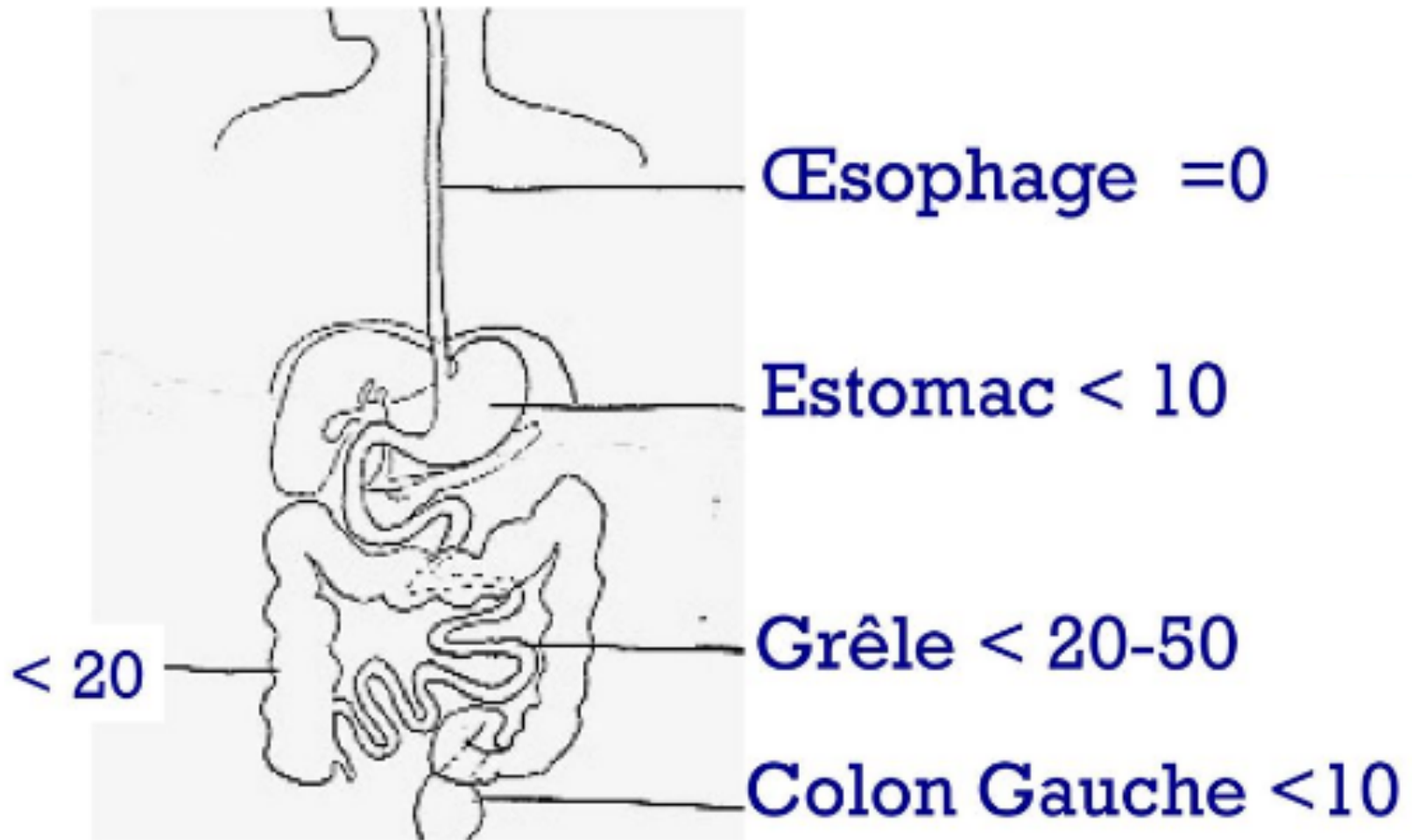


# Physiopathogénie

- **CE chez l'enfant:** pathologie associée à l'IgE avec accumulation des mastocytes et dégranulation au niveau de la paroi colique
- **Chez l'adulte:** pathologie non associée à l'IgE, et avec un mécanisme médié par les lymphocytes TH2 exprimant CD4+



# PNE du tube digestif



# par champ ( au fort grossissement)  
Liacouras et al. 2007 , Kalach et al 2011., Lwin et al. , 2011

# Variation du nombre

- Régions
- Climat
- Age
- Allergènes alimentaires
- Agents infectieux
- Médicaments
- Maladies auto-immunes



# Critères difficiles

Author(s)	Age in years (y) or months (m)	Sex	Eosinophil numbers
Melton et al. [35]	2 m, 4 m, 3 y, 53 y, 73 y	all M	>20/HPF
Yamada et al. [36]	8 m, 2 m, 3 m, 8 m, neonate	3 M, 2 F	No quantification
Basilious and Liem [37]	9 y, 9 y, 5 y	2 M, 1 F	Up to 60/HPF
Lee and Kim [22]	50 y	F	>30/HPF
Durilova et al. [38]	1–12 m	13 M, 7 F	No quantification; no biopsies in some cases
Piscaglia et al. [39]	46 y	M	No quantification
Chen et al. [40]	53 y	M	No quantification
Shim et al. [41]	83 y	F	>100/HPF
Sussman et al. [42]	52 y	M	“Multiple”
Ertuğrul et al. [43]	46 y	F	“Clusters”
Velchuru et al. [44]	48 y	F	80/HPF (colectomy)

# Critères difficiles

Author(s)	Age in years (y) or months (m)	Sex	Eosinophil numbers
Melton et al. [35]	2 m, 4 m, 3 y, 53 y, 73 y	all M	>20/HPF ←
Yamada et al. [36]	8 m, 2 m, 3 m, 8 m, neonate	3 M, 2 F	No quantification ←
Basilious and Liem [37]	9 y, 9 y, 5 y	2 M, 1 F	Up to 60/HPF ←
Lee and Kim [22]	50 y	F	>30/HPF ←
Durilova et al. [38]	1–12 m	13 M, 7 F	No quantification; no biopsies in some cases ←
Piscaglia et al. [39]	46 y	M	No quantification ←
Chen et al. [40]	53 y	M	No quantification ←
Shim et al. [41]	83 y	F	>100/HPF ←
Sussman et al. [42]	52 y	M	“Multiple” ←
Ertuğrul et al. [43]	46 y	F	“Clusters” ←
Velchuru et al. [44]	48 y	F	80/HPF (colectomy) ←



# Critères difficiles

Lewis et al. [47]	78 y	F	"Numerous"	←
Inamura et al. [48]	35 y	M	"Numerous"	←
Kandaswamy et al. [49]	65 y	M	No quantification	←
Saeed et al. [30]	3 y, 4 y, 8 y	all M	"Raised"	←
Sierra Salinas et al. [50]	Infants	8 M, 5 F	"Increased" only 9 of 13 were biopsied	
Yassin et al. [51]	35 y	M	"Heavy"	←
Jiménez-Sáenz et al. [52]	31 y	F	>120/HPF	←
Da Silva et al. [53]	Not specified		Not specified	←
Amin et al. [54]	37 y	M	"Many"	←
Karmacharya et al. [55]	45 y	M	"Patchy eosinophilic infiltrate"	
Suresh et al. [56]	38 y	M	"Varying numbers"	←
Atkinson et al. [57]	33 y	F	"Significant"	←
Inamura et al. [58]	28 y	M	"Numerous"	←

---

**Table 2** Normal number of eosinophils/HPF in the large intestine and suggested minimum eosinophil count/HPF for a pathological diagnosis of eosinophilic colitis

---

Category	Number of eosinophils/HPF	Authors and location
Normal number of eosinophils in the large intestine	Up to 50 eosinophils/HPF	DeBrosse et al.; Cincinnati, USA
	Up to 52 eosinophils/HPF (mean 17 eosinophils/HPF)	Lowichik et al.; Texas, USA
Suggested minimum eosinophil count for a pathological diagnosis of eosinophilic colitis (see also Table 3)	15–25 eosinophils/HPF	Yan et al.
	> 20 eosinophils/HPF	Lee et al., Taiwan; Alfadda et al.
	> 60 eosinophils/10 HPFs	Odze et al.; Boston, USA

---

*HPF* high power field, *HPFs* high power fields

**Table 2** Normal number of eosinophils/HPF in the large intestine and suggested minimum eosinophil count/HPF for a pathological diagnosis of eosinophilic colitis

Category	Number of eosinophils/HPF	Authors and location
Normal number of eosinophils in the large intestine	Up to 50 eosinophils/HPF	DeBrosse et al.; Cincinnati, USA
	Up to 52 eosinophils/HPF (mean 17 eosinophils/HPF)	Lowichik et al.; Texas, USA
Suggested minimum eosinophil count for a pathological diagnosis of eosinophilic colitis (see also Table 3)	<u>15–25 eosinophils/HPF</u>	Yan et al.
	<u>&gt; 20 eosinophils/HPF</u>	Lee et al., Taiwan; Alfadda et al.
	<u>&gt; 60 eosinophils/10 HPFs</u>	Odze et al.; Boston, USA

HPF high power field, HPFs high power fields

# Nombre

- C droit: 50/ CFG
- C transverse: 35 / CFG
- C gauche: 25 / CFG

> 65 PNE/ CFG au  
niveau du colon droit  
et gauche

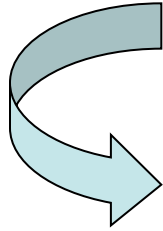
*Kevin O. Turner, Am J surg pathol;  
2017*

*G Impellizzeri; Digestive and Liver  
Disease 2019*



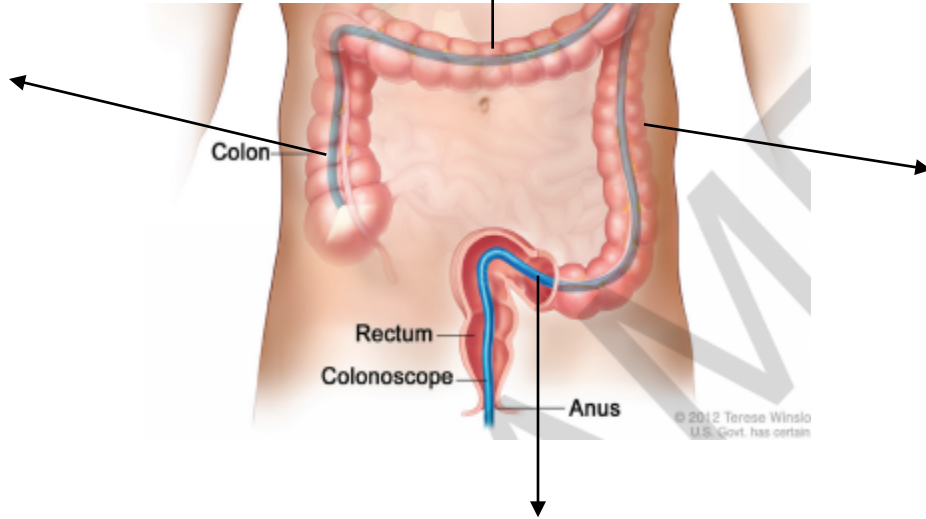
# Biopsies

- Atteinte peut être focale



Biopsies négatives

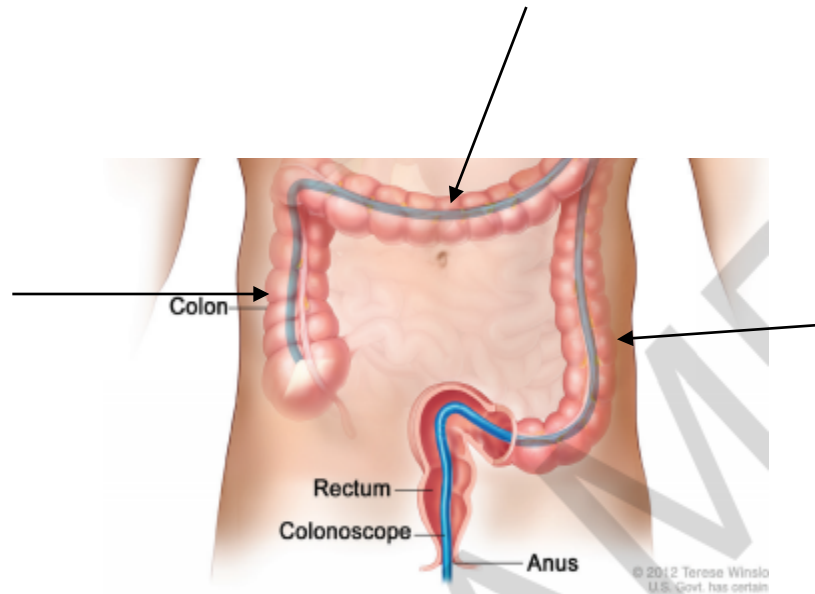
- Biopsies étagées et multiples



# Diagnostic

> 35 / CFG

>50/ CFG

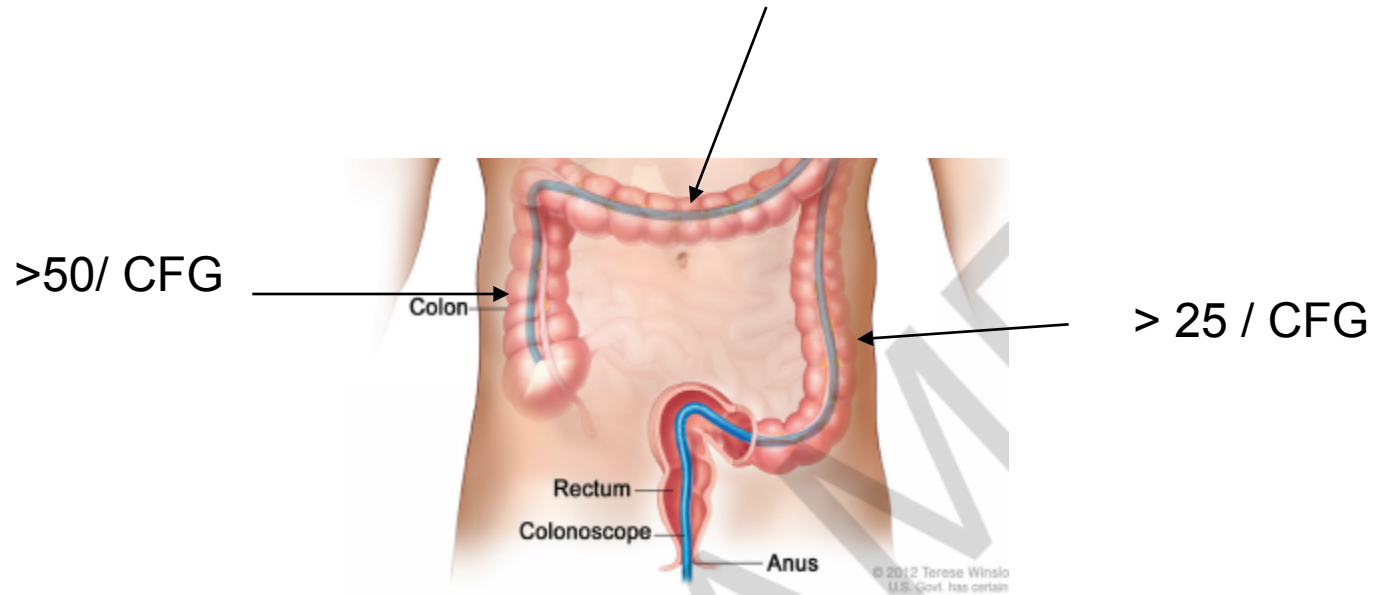


> 25 / CFG



# Diagnostic

> 35 / CFG



**En raison de ce gradient, l'interprétation de la densité d'éosinophile doit être effectuée selon le site anatomique**



# Problèmes?

- Variabilité interobservateurs: absence de cutoff , variabilité de la taille du champs FG de chaque microscope, champs comportant des FL, PNE dégranulés



# Problèmes

- Variabilité interobservateurs: absence de cutoff , variabilité de la taille du champs FG de chaque microscope, champs comportant des FL, PNE dégranulés
- En attendant d' avoir des Guidelines concernant le Diagnostic histologique des CE:

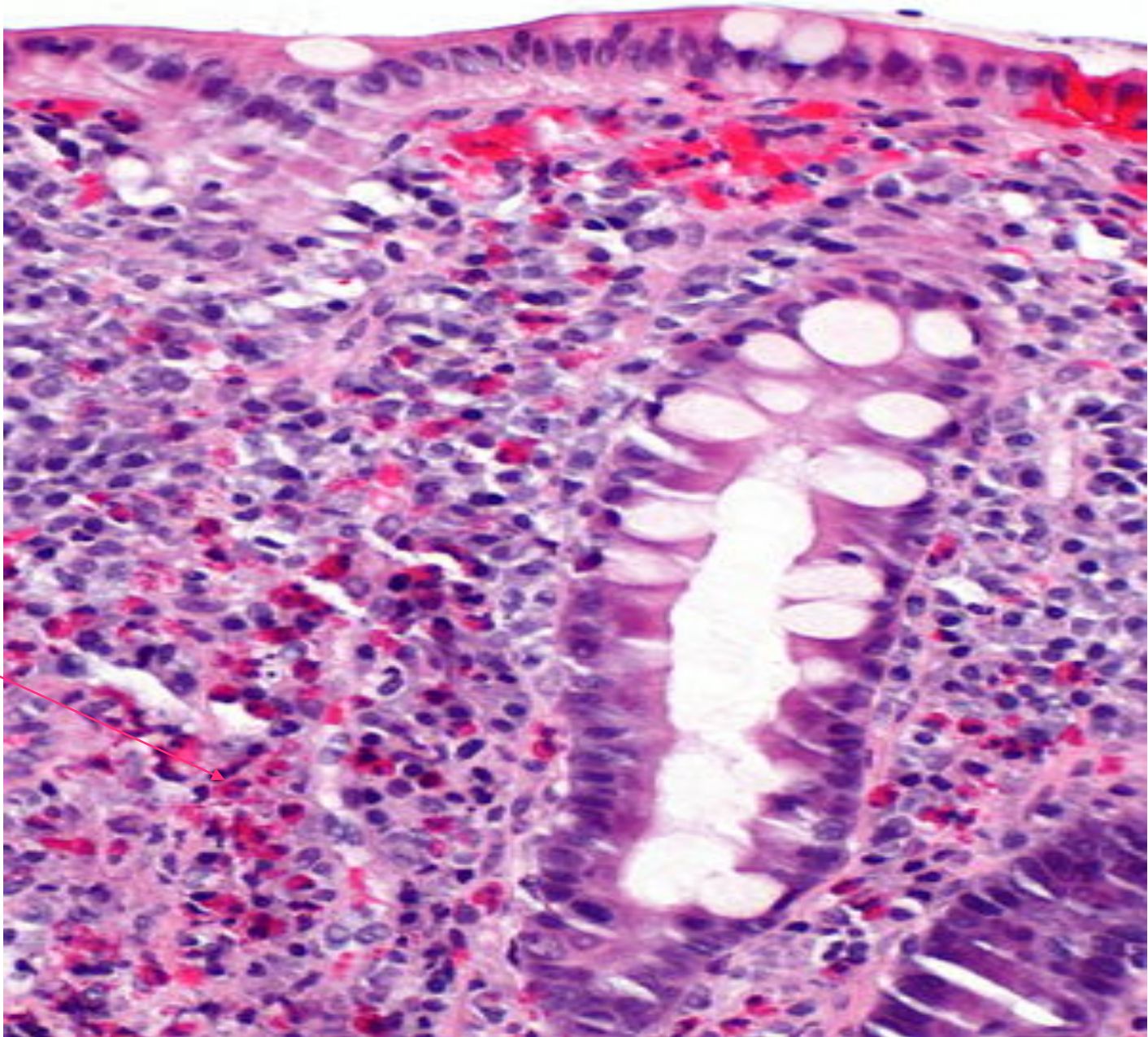


Certains aspects morphologiques , symptomatologie clinique et résultats endoscopiques sont bcp plus importants que le compte des éosinophiles

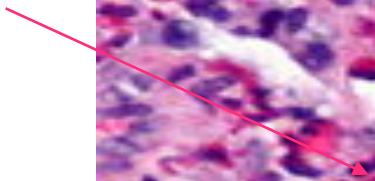
# Histologie du colon



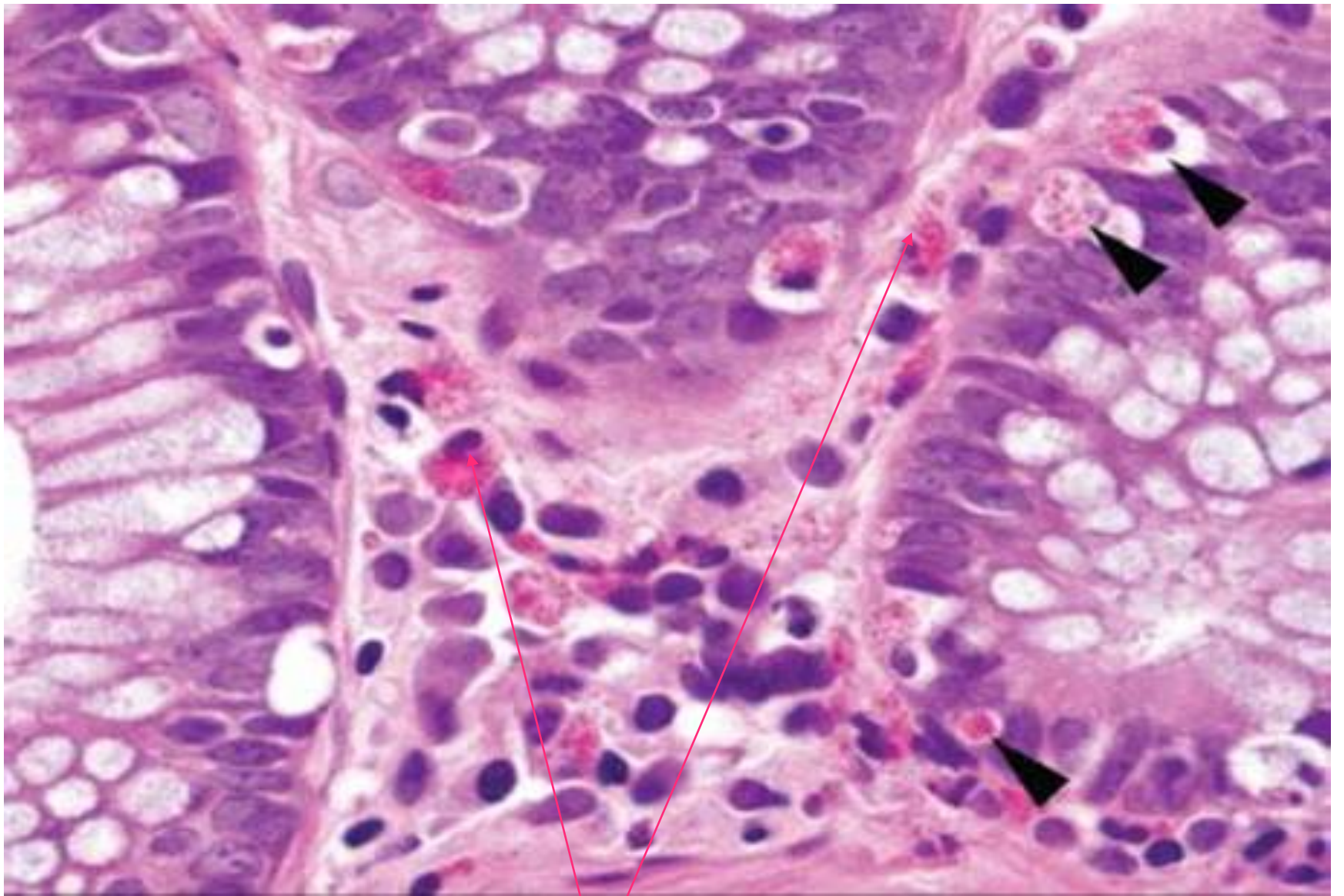




**PNE**

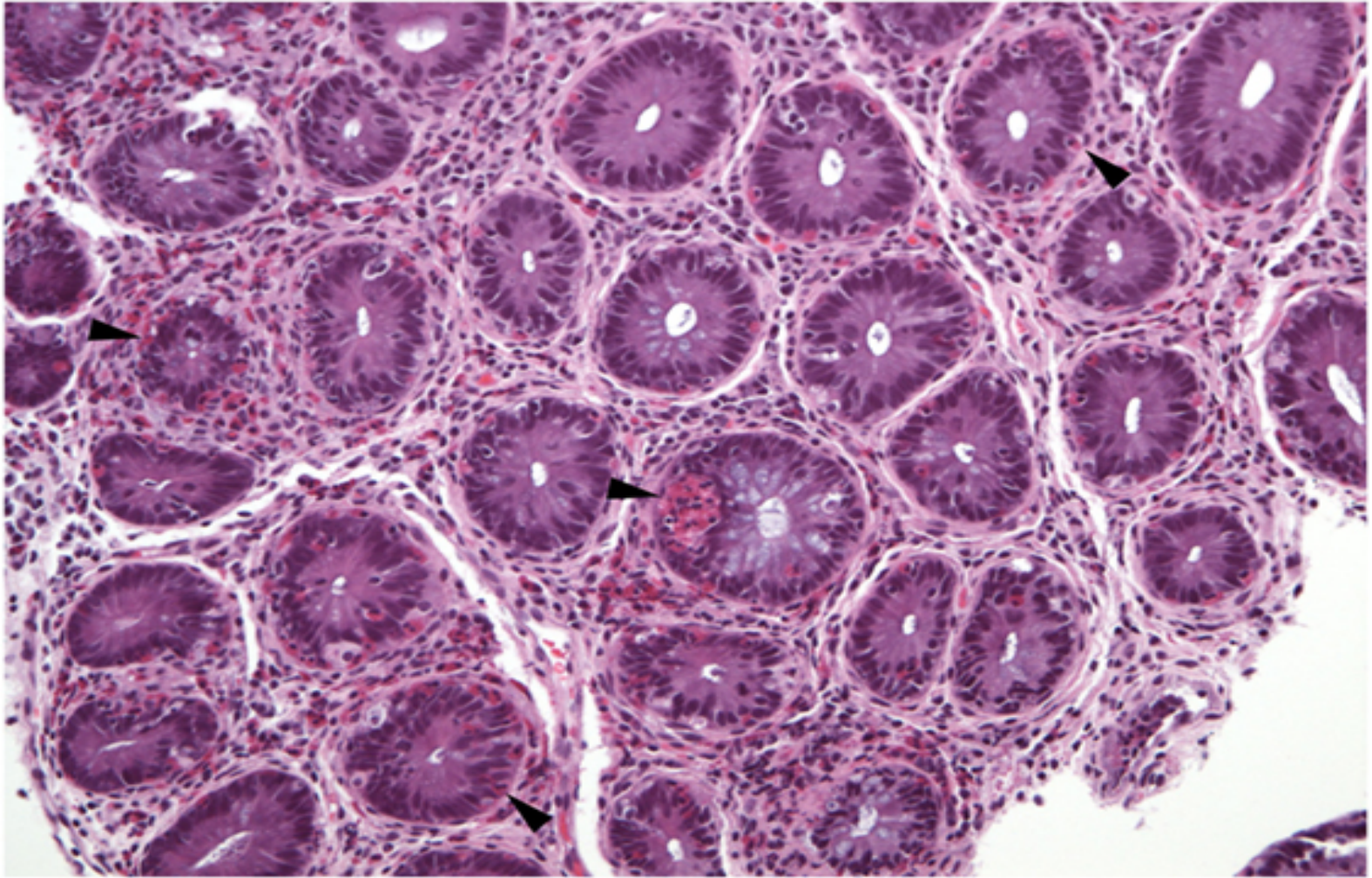




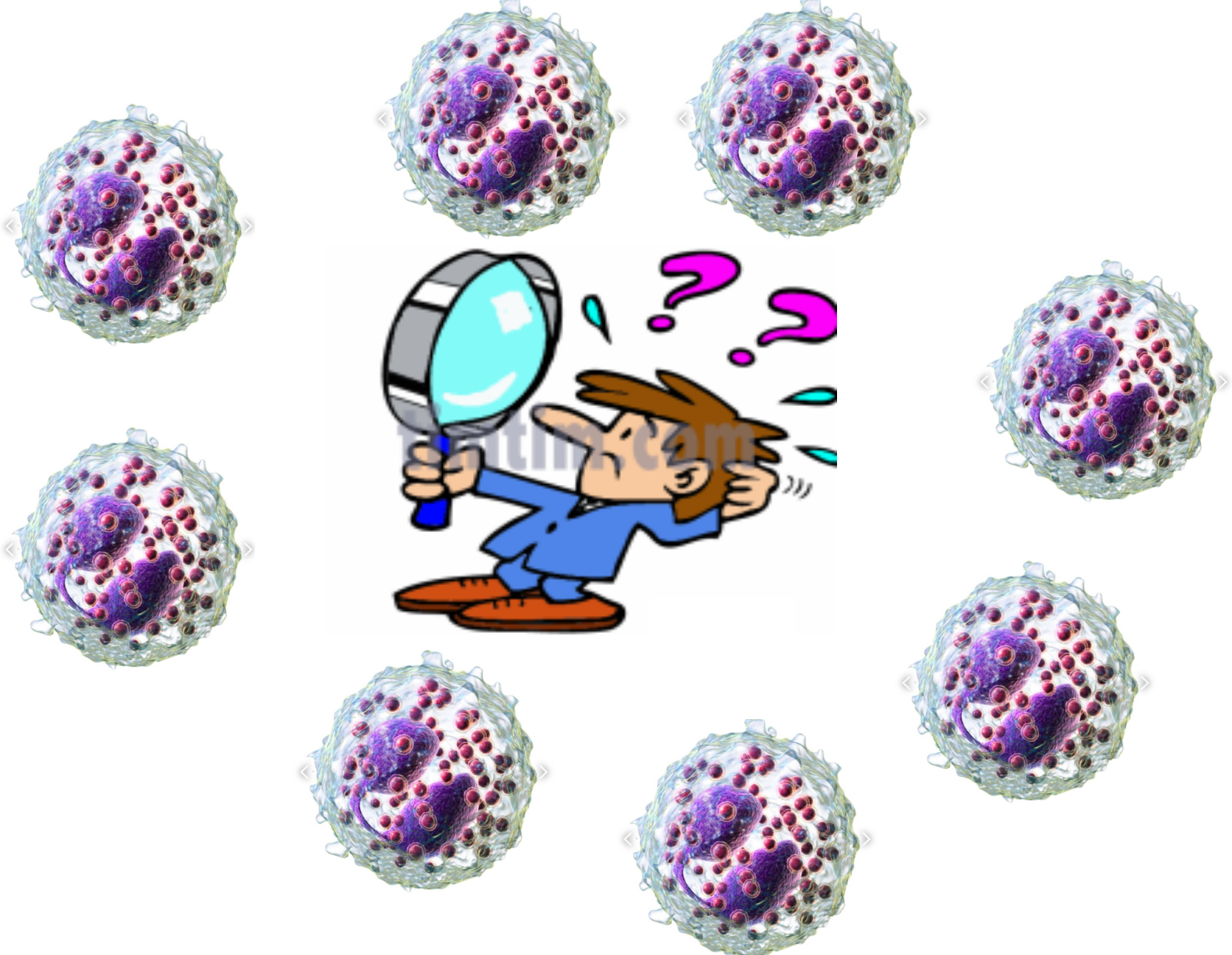


**PNE**



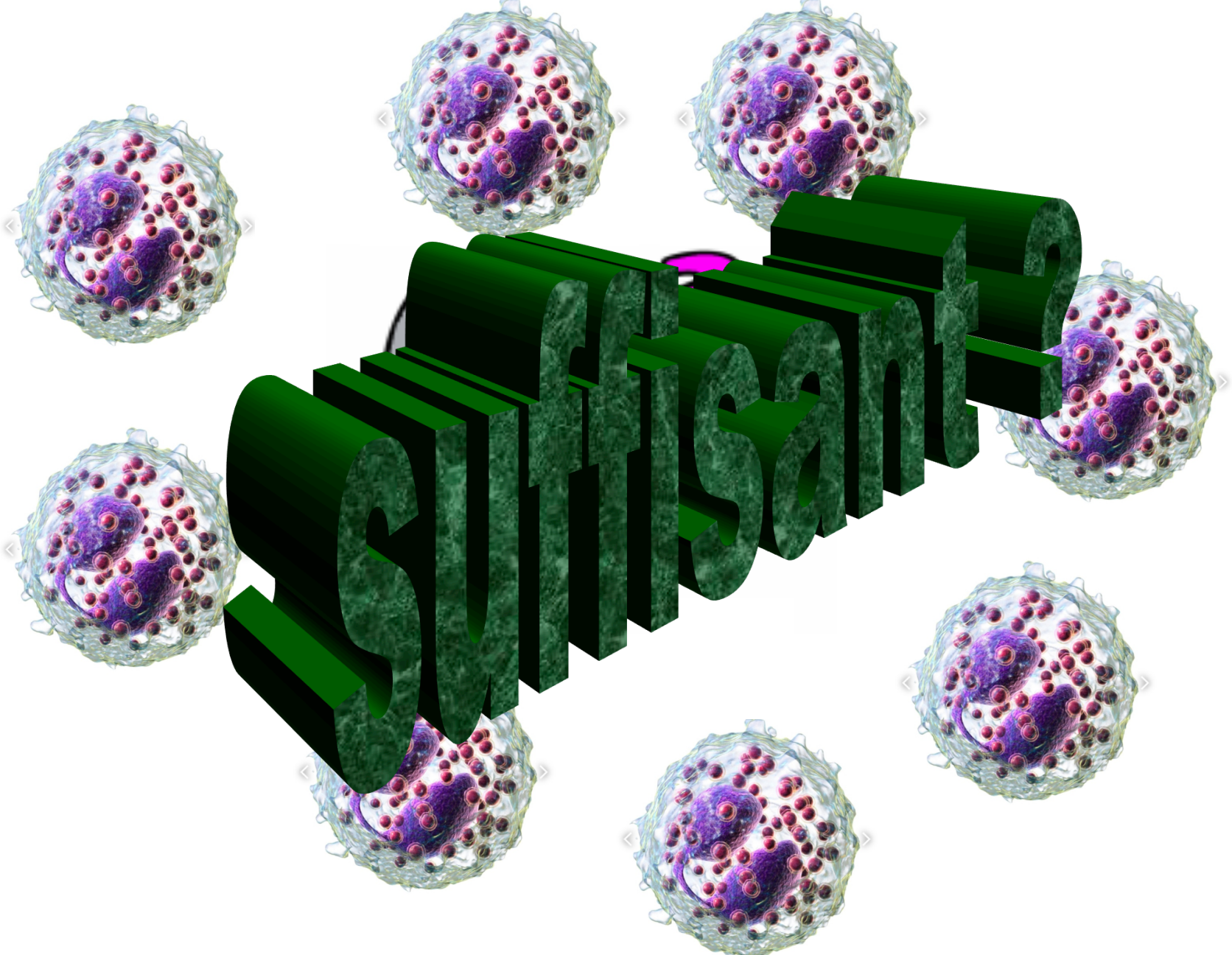


Augmentation du nombre des éosinophiles intra-épithéliaux au niveau de toutes les cryptes



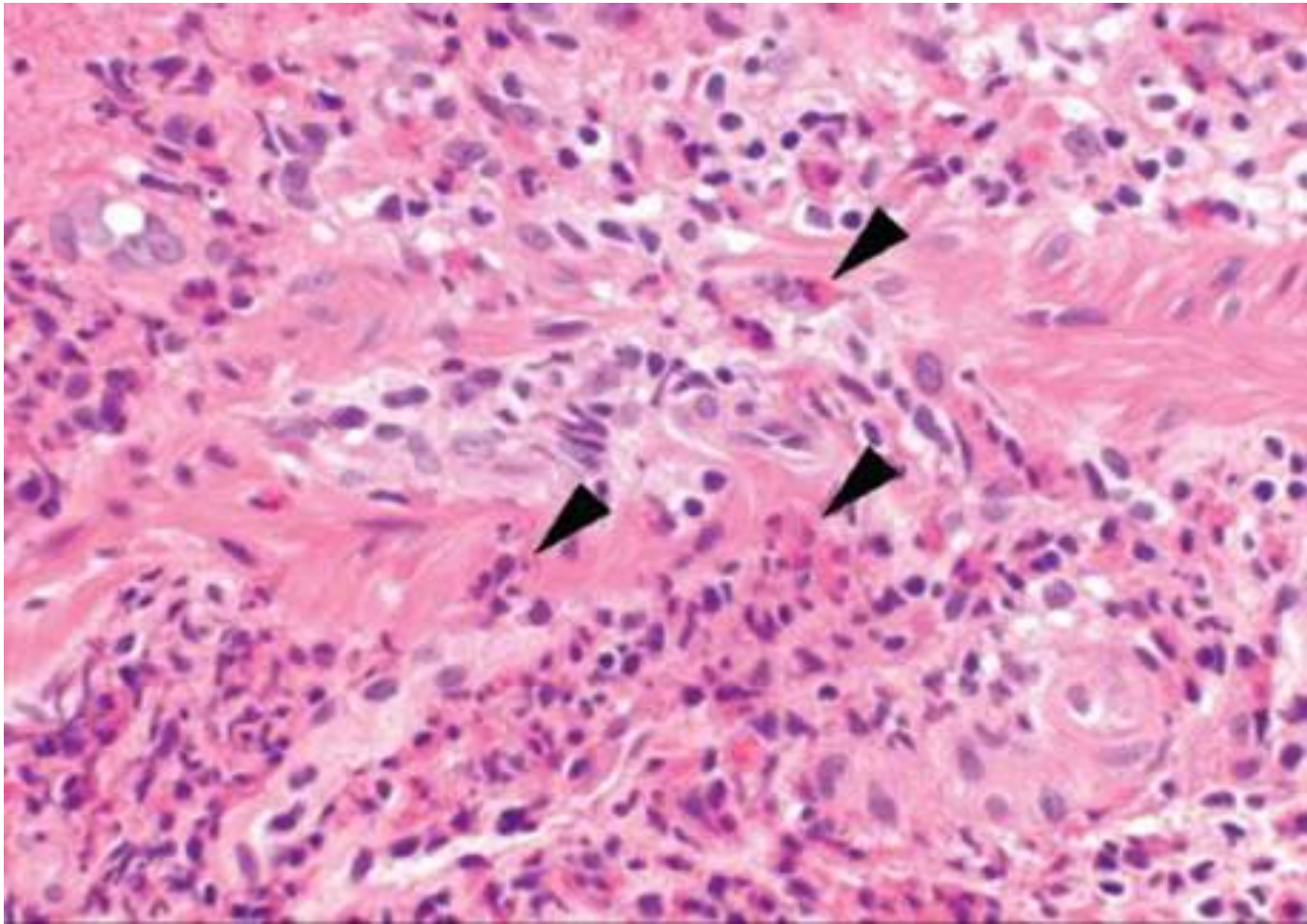


# Quintants?



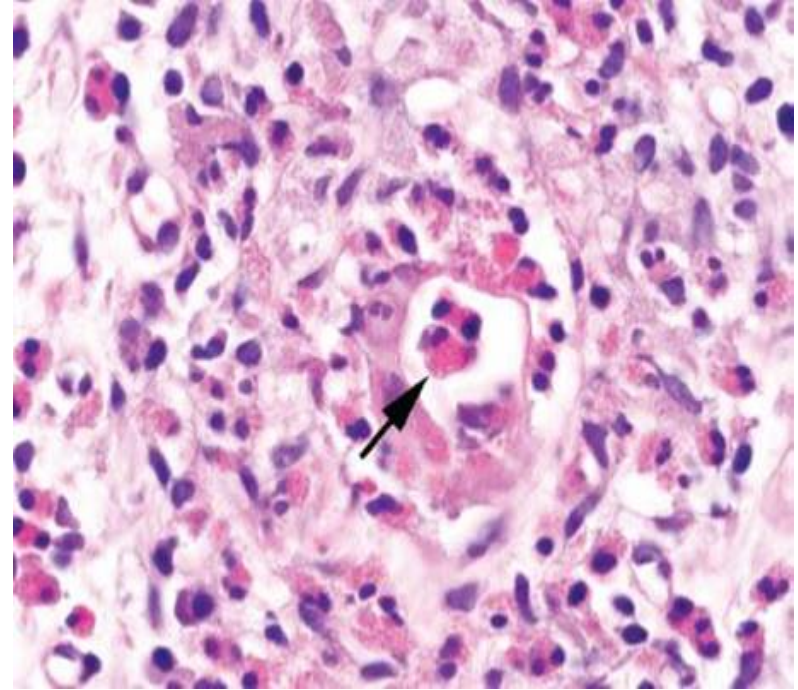
# Autres critères

- Clusters de PNE
- Dégranulation des PNE
- Distribution anormale des PNE
- PNE intraépithéliaux
- Infiltration de la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse
- Œdème
- Abscès cryptiques
- Hyperplasie folliculaire
- Lésions épithéliales: érosion; ulcération



**Infiltrat à PNE dépassant la  
musculaire muqueuse**





**Abcès cryptique à PNE**

# Diagnostics différentiels

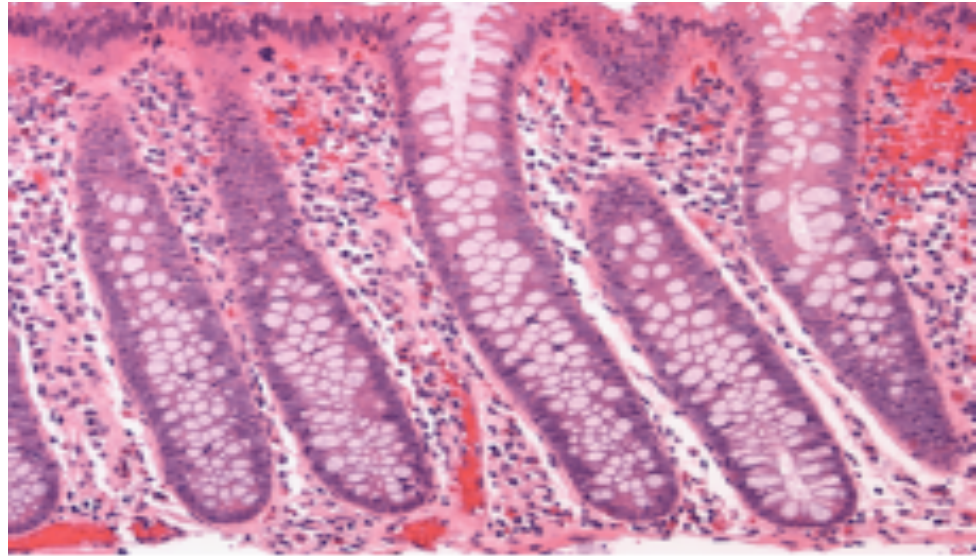
Underlying disease	Affected GI site
Food allergy	Any site
Gastroesophageal reflux disease	Esophagus
Inflammatory bowel disease	Small intestine, colon
Parasitic infections	Any site, e.g., stomach, small intestine ( <i>Anasakis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> ), proximal small intestine ( <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Giardia</i> ), small intestine, colon ( <i>Cryptosporidium</i> ), small intestine ( <i>Ascaris lumbricoides</i> ), colon ( <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Dientamoeba fragilis</i> , <i>Blastocystis</i> species, <i>Balantidium coli</i> , <i>Trichuris trichiura</i> ), distal small intestine ( <i>Angiostrongylus costaricensis</i> ), proximal colon, and appendix ( <i>Enterobius vermicularis</i> )
Drug reactions	Any site including medication-induced ("pill-induced") esophagitis
Systemic mastocytosis	Small and large intestine
Neoplasm, e.g., leiomyomatosis, granular cell tumor	Esophagus
Vasculitis e. g., eosinophilic granulomatosis with vasculitis (Churg-Strauss syndrome), granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis	Any site
Connective tissue disease (e. g., systemic sclerosis)	Any site
Hypereosinophilic syndrome	Any site
Celiac disease	Esophagus, duodenum
Organ transplant	Any site

# Diagnostics différentiels :

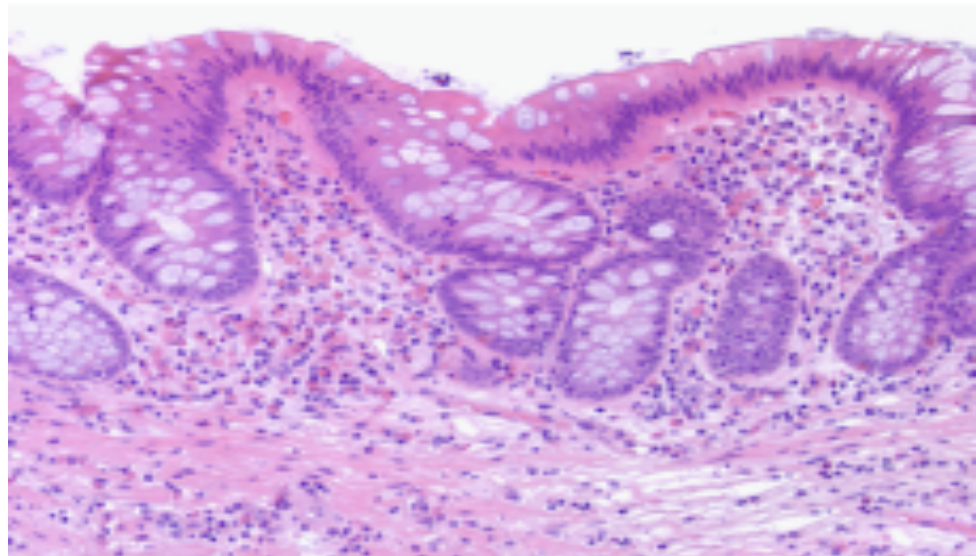
## 1 - MICI

- Formes actives et quiescentes de la RCH et Maladie de Crohn: PNE +++
- Pas de plages de PNE ni d'infiltration épithéliale
- Désorganisation architecturale, infiltrat inflammatoire mixte et dense; PNE autour des filets nerveux
- Formes sévères de CE: distinction est parfois difficile

Muqueuse colique normale



Muqueuse colique au cours des MICI



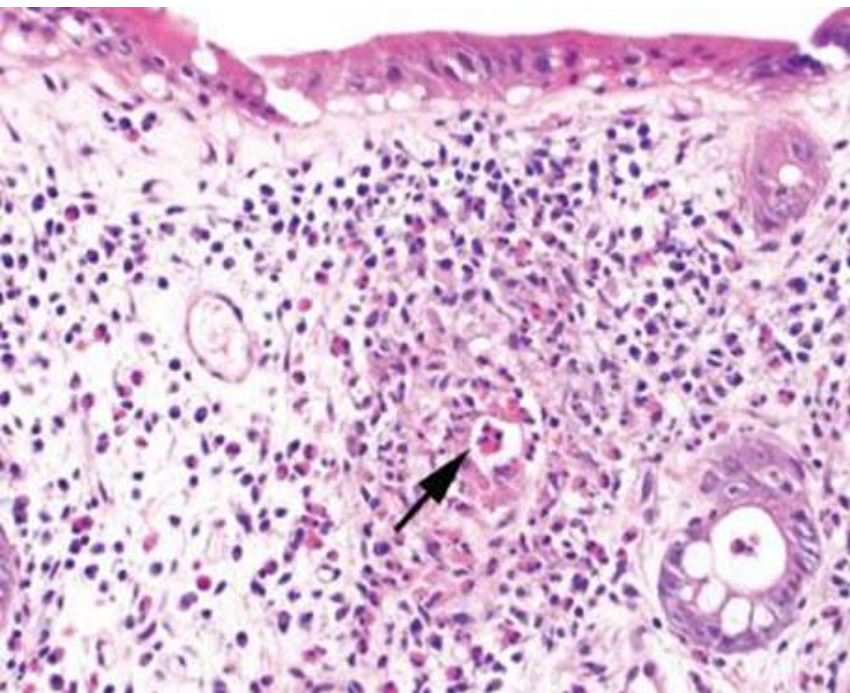


# Diagnostics différentiels :

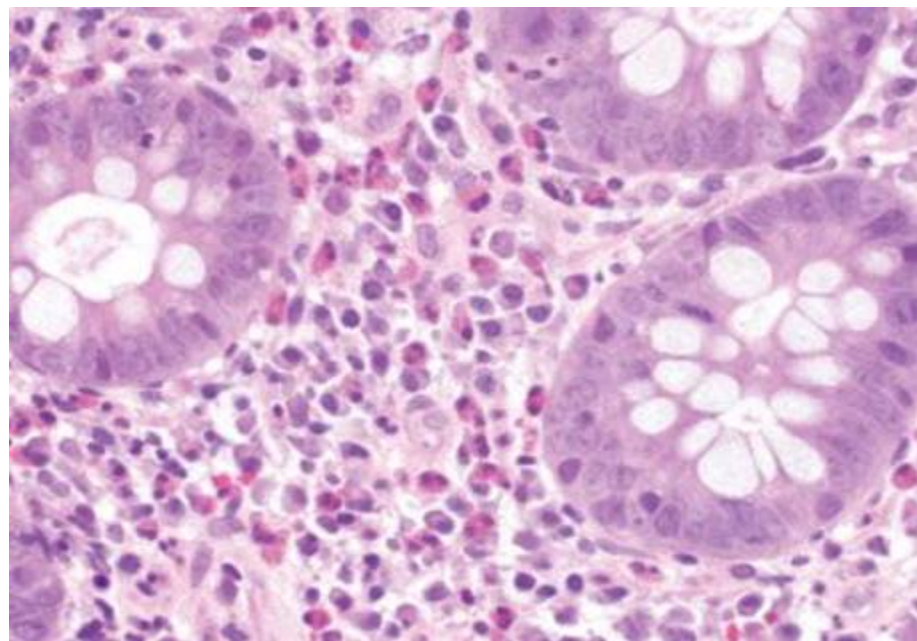
## 2- Médicaments

- Nombreux médicaments sont associés à une infiltration éosinophilique du colon
  - aspirin, clozapine, carbamazepine, diclofenac, enalapril, gemfibrozil, ibuprofen, nimesulide, rifampicin, tacrolimus, ticlopidine, therapeutic gold compounds.
- Surtout AINS
- Dans ce contexte l'anamnèse est importante; la recherche d'une dermatite associée peut aussi aider au diagnostic





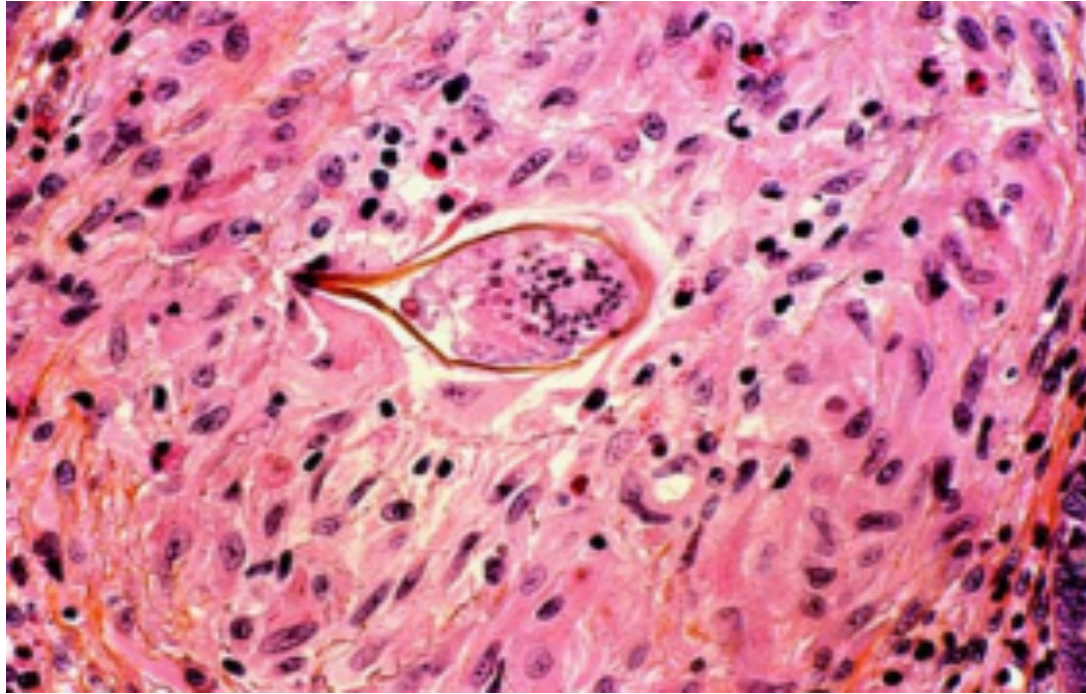
Abcès cryptique à PNE associé à un infiltrat riche en PNE chez un patient sous immunosuppresseur



Biopsie colique : patiente sous chimiothérapie,

# Diagnostiques différentiels :

## 3- INFECTION

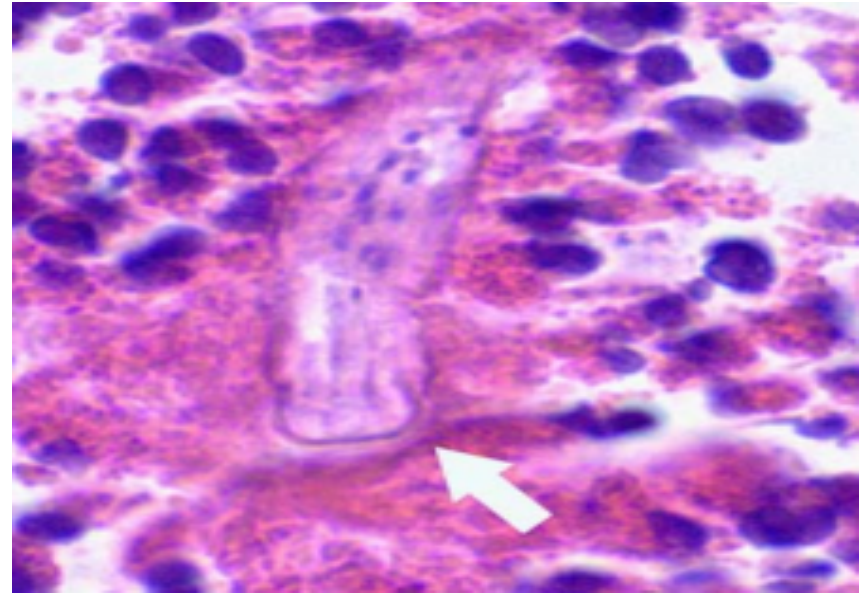
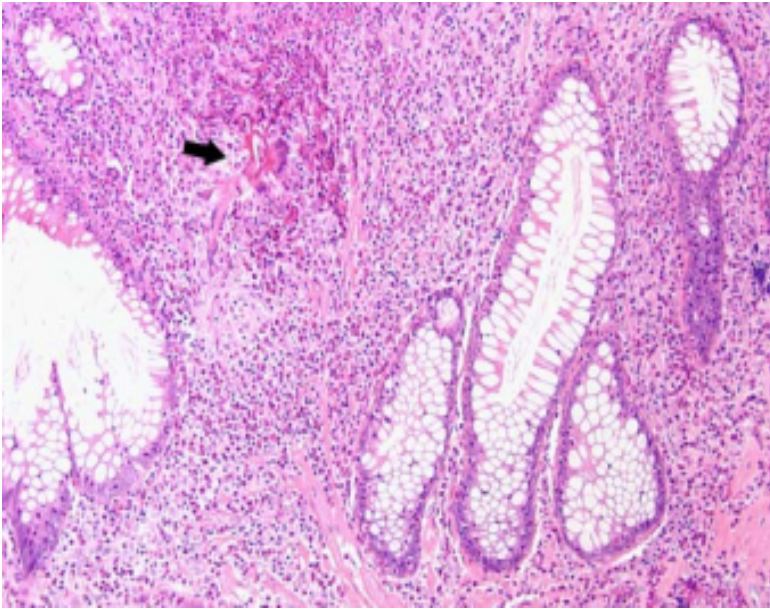


*Schistosome*



# Diagnostiques différentiels :

## 3- INFECTION



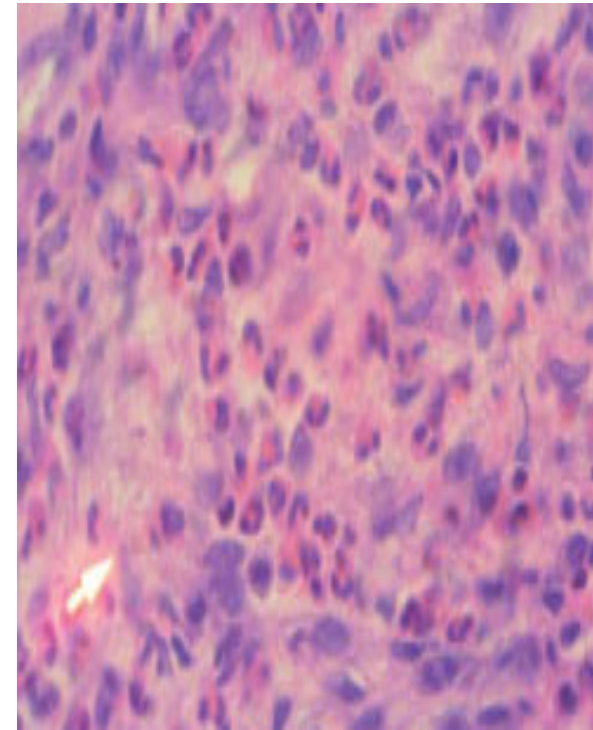
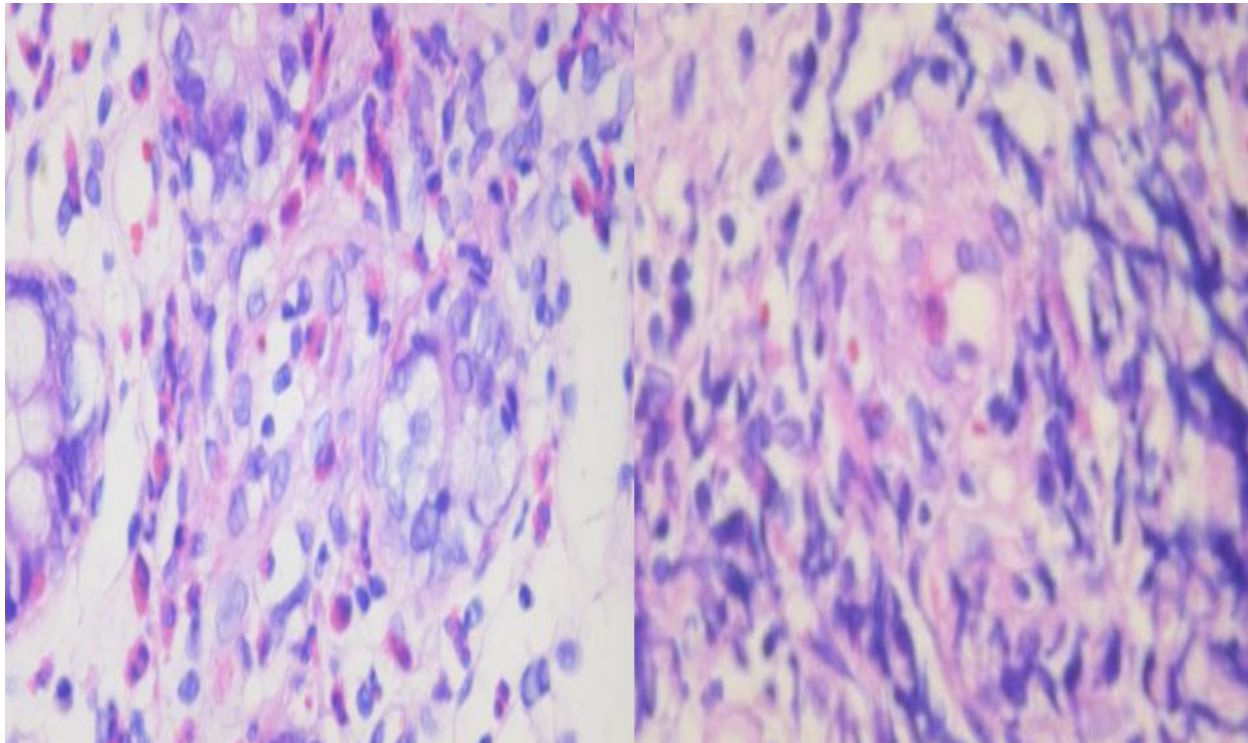
*Strongyloïdes*

# Diagnostics différentiels :

## 4-Connectivites et vascularites

- LES, sclérodermie, dermatomyosite et polymyosite.
  - Lésions non spécifiques complétées par le bilan immunologique.
- Vascularite: vaisseaux au niveau de la sous-muqueuse;
  - **Syndrome de Churg–Strauss** : TGI est touché dans 30% des cas .
  - **Périartérite noueuse** : atteint le tractus GI dans environ 25% des cas

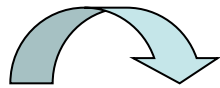
# Syndrôme de Churg-Strauss



# Diagnostics différentiels :

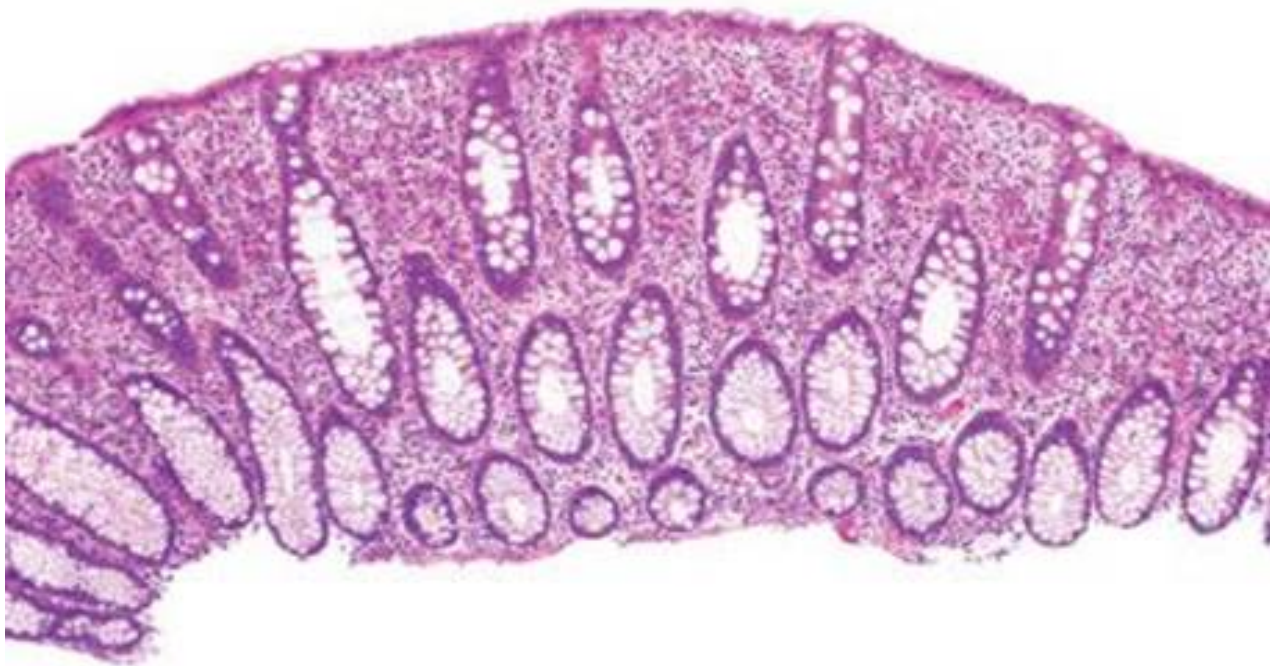
## 5- Pathologie tumorale maligne

- Leucémie à éosinophiles
- Mastocytose systémique
- ADK
- Lymphomes non hodgkiniens...

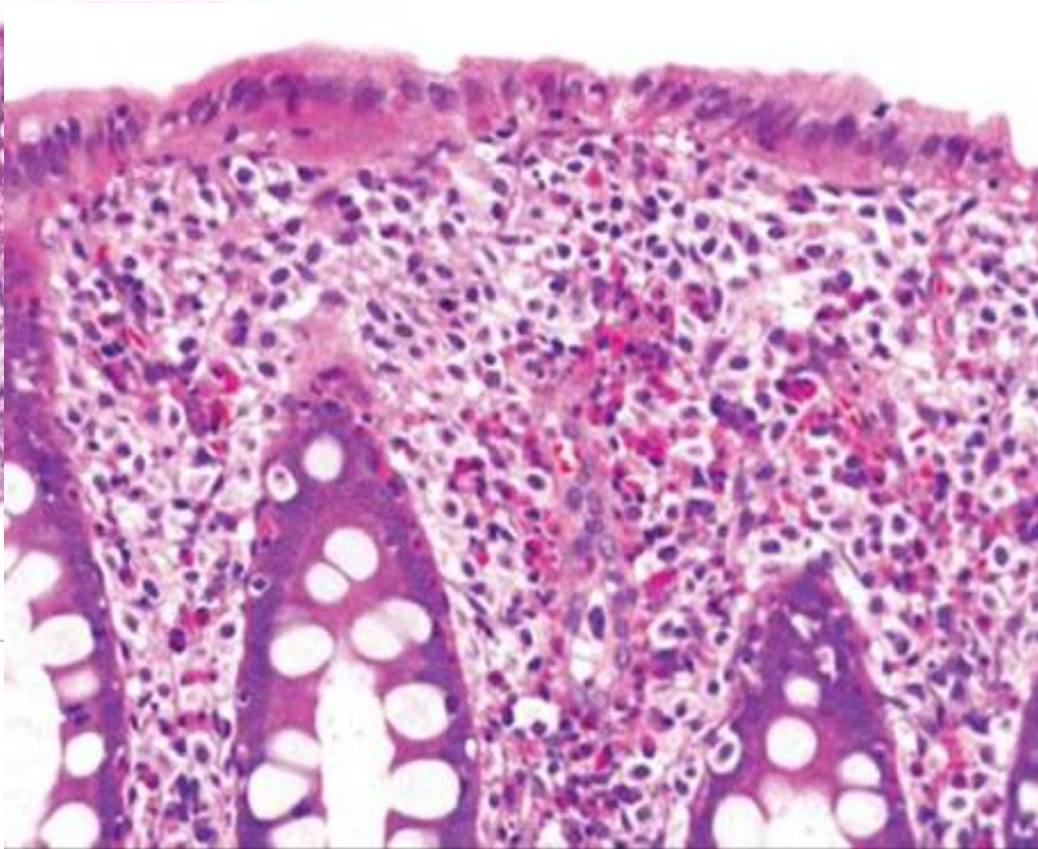
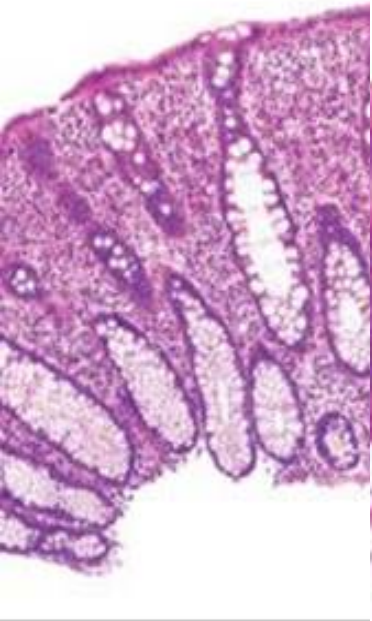


Si fond riche en PNE, il faut examiner les zones adjacentes à la recherche de foyers minimes pouvant correspondre à des processus néoplasiques



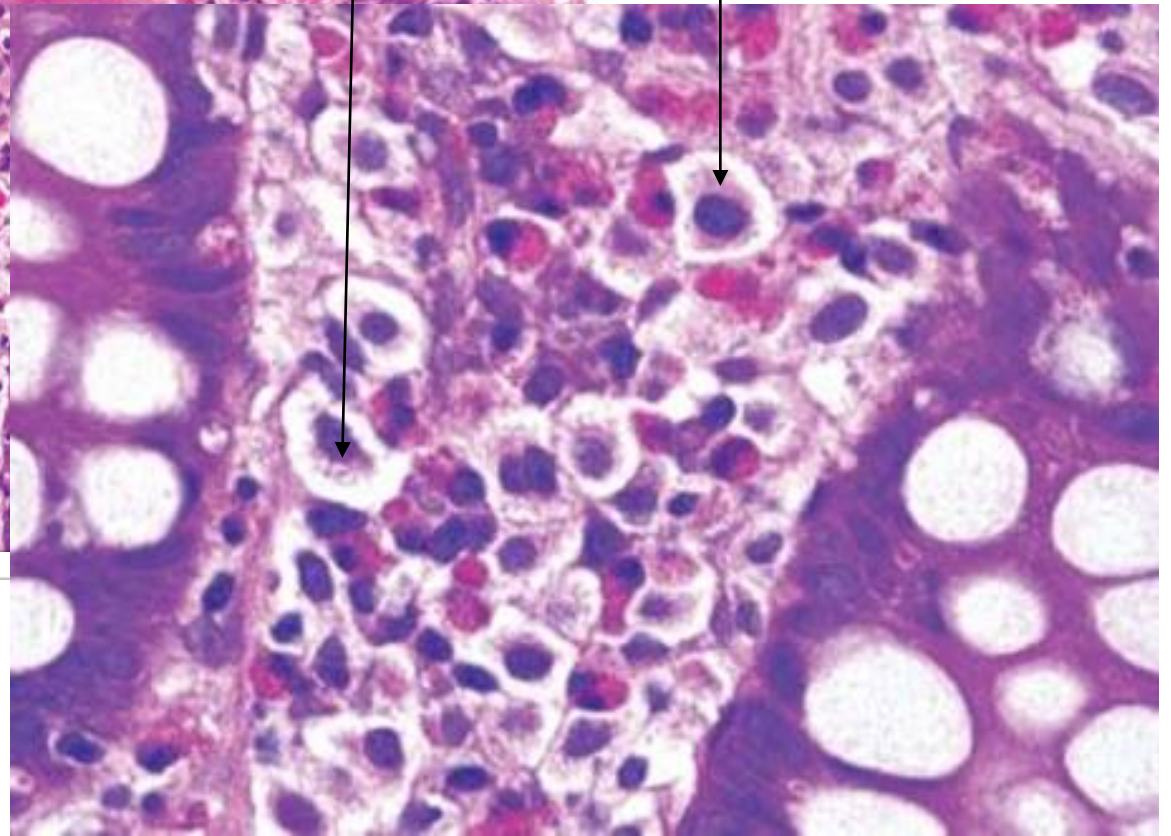
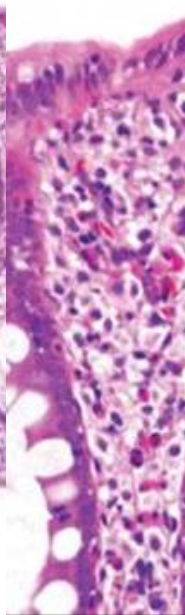


Architecture normale

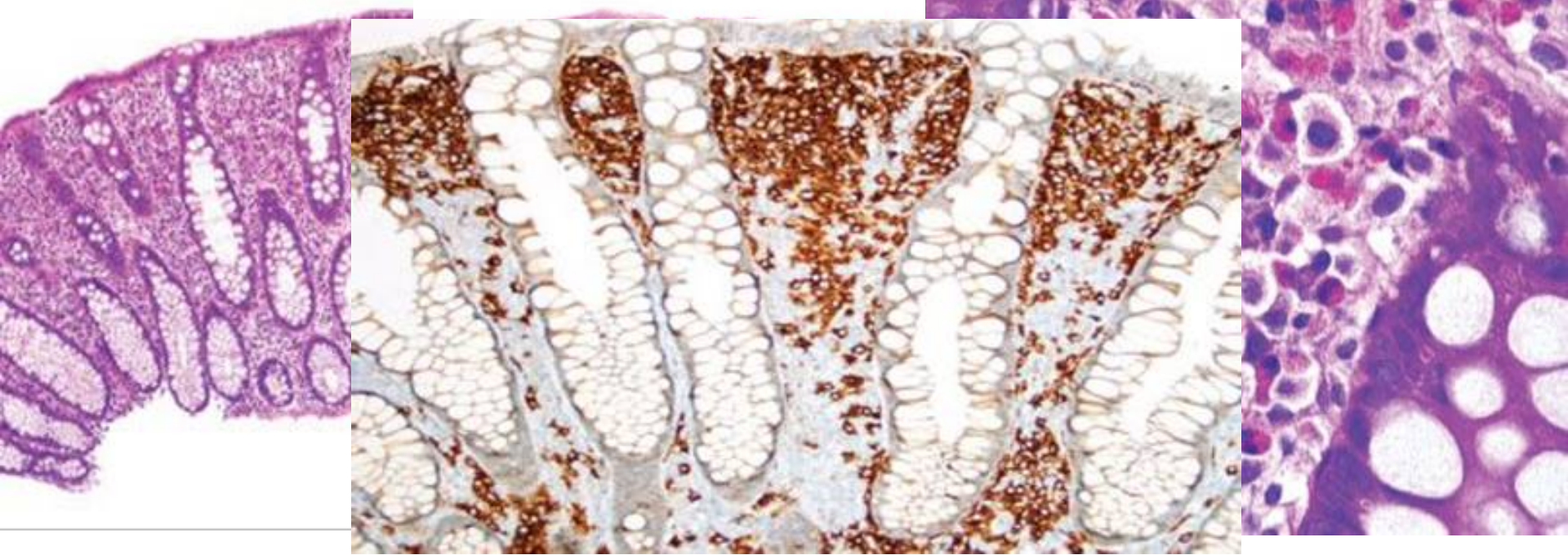


PNE++





# Mastocytose



**Ckit**



# Take home message

- CE : pathologie rare
- Diagnostic d'exclusion
- Physiopathogénie ?
- Diagnostic histologique:
  - /des PNE ( pas de guidelines)
  - + lésions associées
- Importance de **L'INTEGRATION COMBINEE** des données cliniques, anatomopathologiques, radiologiques et biologiques

**2- Colites**

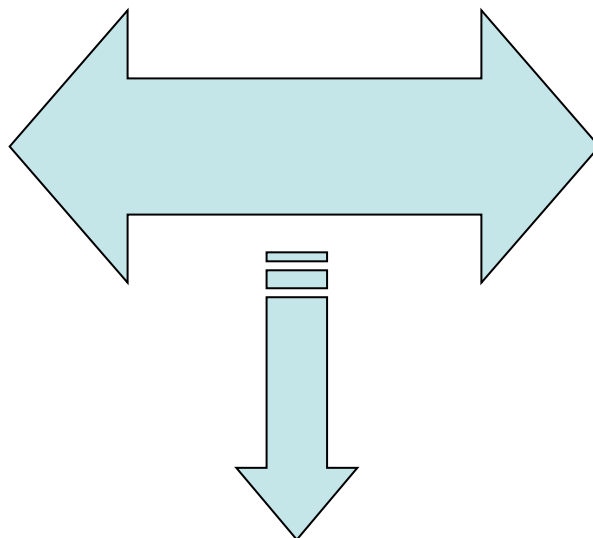


**microscopiques**



# Colites microscopiques

**Colite  
collagène**



**Colite  
lymphocytaire**

**Formes incomplètes**

ALIMENTARY TRACT

---

**Chronic Diarrhea of Unknown Origin**

NICHOLAS W. READ, GUENTER J. KREJS, MARIA G. READ,  
CAROL A. SANTA ANA, STEPHEN G. MORAWSKI, and  
JOHN S. FORDTRAN

Departments of Internal Medicine, Southwestern Medical School and Baylor University Medical  
Center, Dallas, Texas

**CM : 1980**

Pathol Eur. 1976;11(1):87-9.

**CC : 1976**

**'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity?**

Lindström CG.

Hum Pathol. 1989 Jan;20(1):18-28.

**CL : 1989**

**Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative  
histopathologic study with particular reference to collagenous  
colitis.**

Lazenby AJ<sup>1</sup>, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM.

# Généralités

- Diarrhées aqueuses chroniques
- Coloscopie normale ou minimales altérations non spécifiques
- Diagnostic microscopique
- Pas de risque de cancer\*

\* Alexander levy et al, Cancer risk in microscopic colitis: a retrospective cohort study; BMC Gastroenterology 2019

# Épidémiologie

- 4.14 par 100000 / an pour la Colite collagène
- 4.85 par 100000 / an pour la Colite lymphocytaire
- Moyenne d'âge: 60-65 ans
- Prédominance féminine



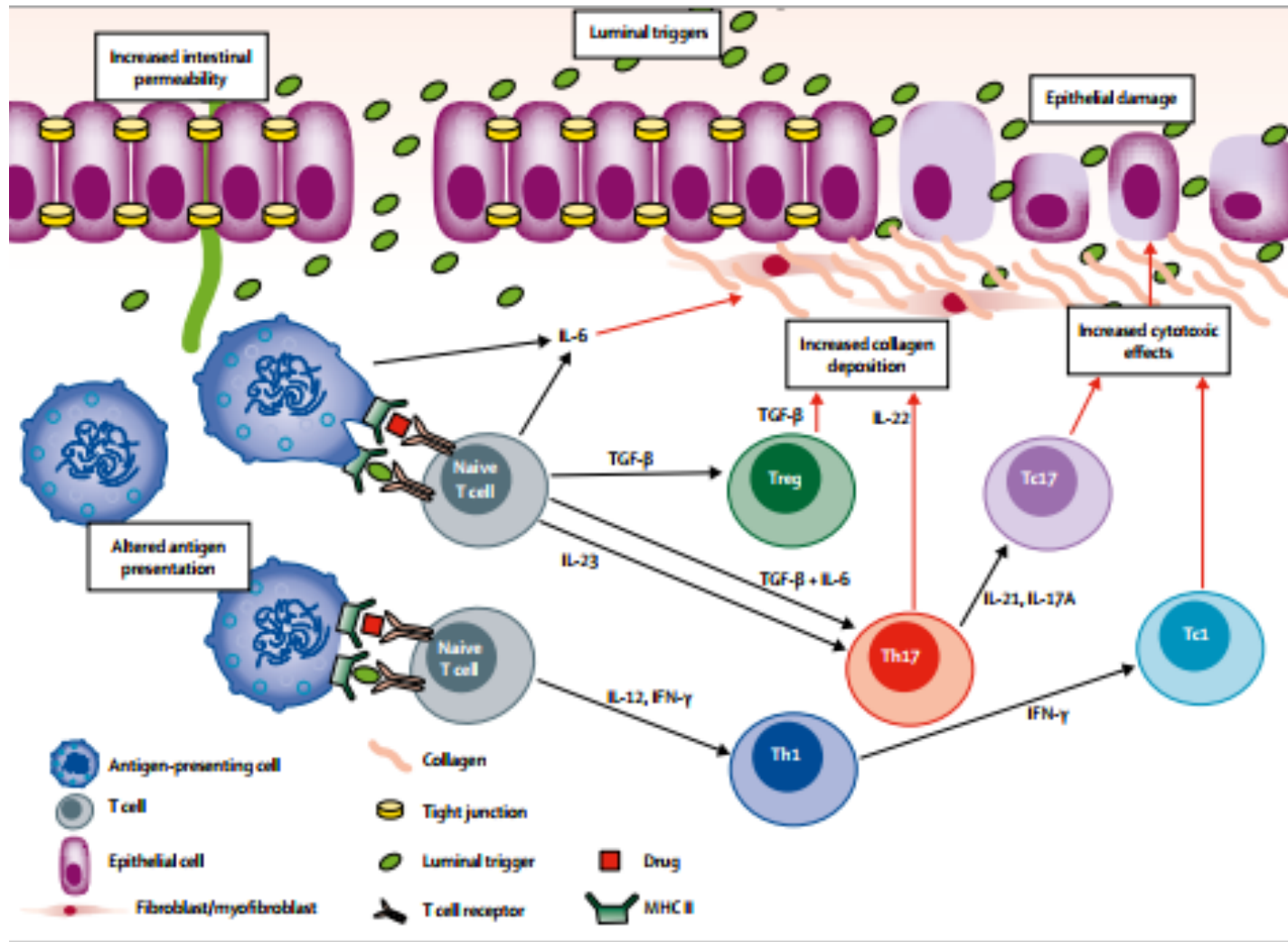
# Facteurs de risque

- Association avec des maladies auto-immunes: PR, thyroïdite; maladie coeliaque...
- Tabac → colite microscopique
- Alcool ? régime alimentaire?
- Hormones?
- Médicaments +++( AINS, IPP, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)

# Physiopathogénie

- Mécanisme biologique exact: imprécis et probablement hétérogène
- CM: maladies immunomédiées
- Réponse immune non contrôlée vis-à-vis des agents muqueux et luminaux chez des individus prédisposés génétiquement

# Physiopathogénie



# Physiopathogénie

- Diarrhées aqueuses :
  - Dysfonctionnement des canaux sodiques épithéliaux
  - ↓ absorption d'eau due à une diminution d'expression de l'aquaporine
  - Malabsorption des acides biliaires

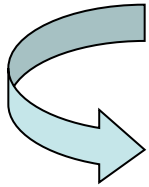
# Physiopathogénie

- Facteurs génétiques:
  - Association pangénomique entre colite collagène et polymorphisme mononucléotidique et HLA 8 .1
  - Colite lymphocytaire: même étude sans résultats génomiques précis



# Biopsies des CM

- Atteinte peut être segmentaire, plutôt que continue



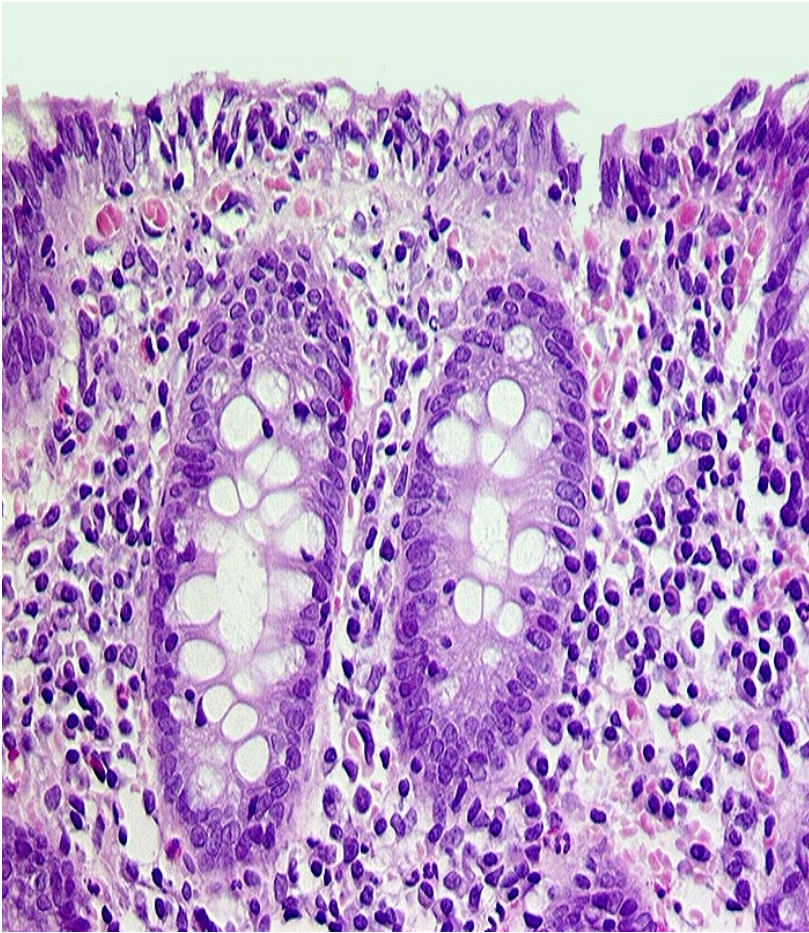
Biopsies multiétagées: côlon et rectum.

- Concordance interobservateur: plus de 90% des CM
- Mais la valeur est moindre pour les CM Incomplètes

# $\alpha$ -Colite lymphocytaire

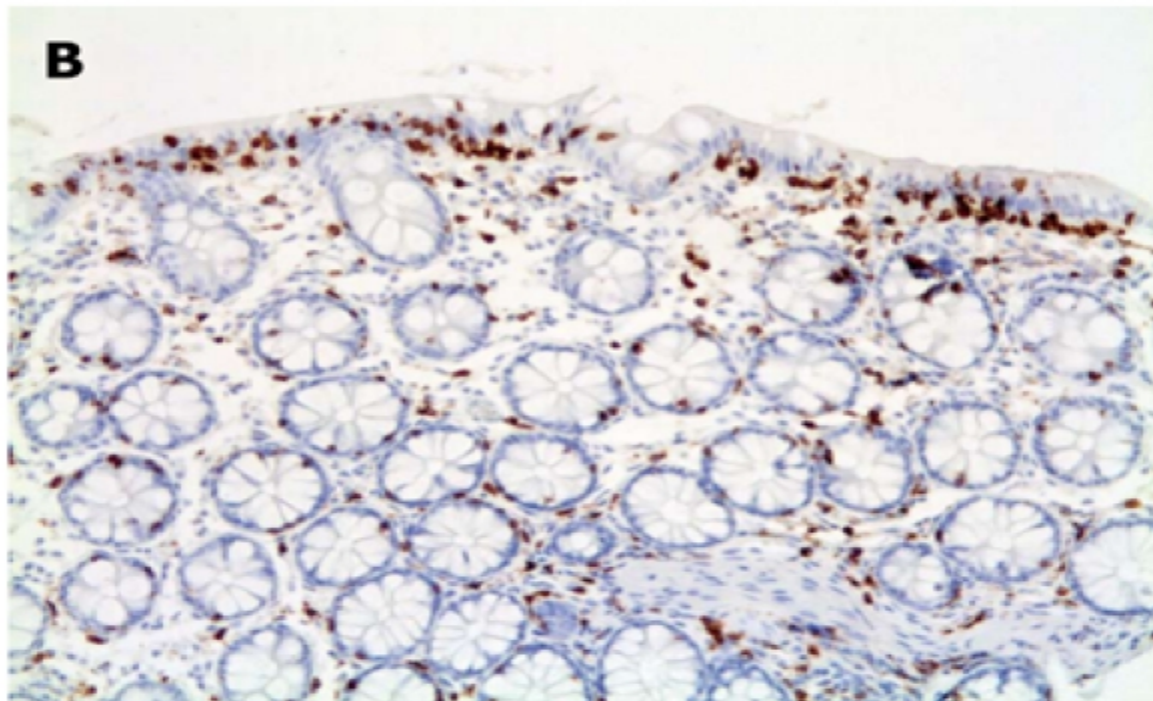
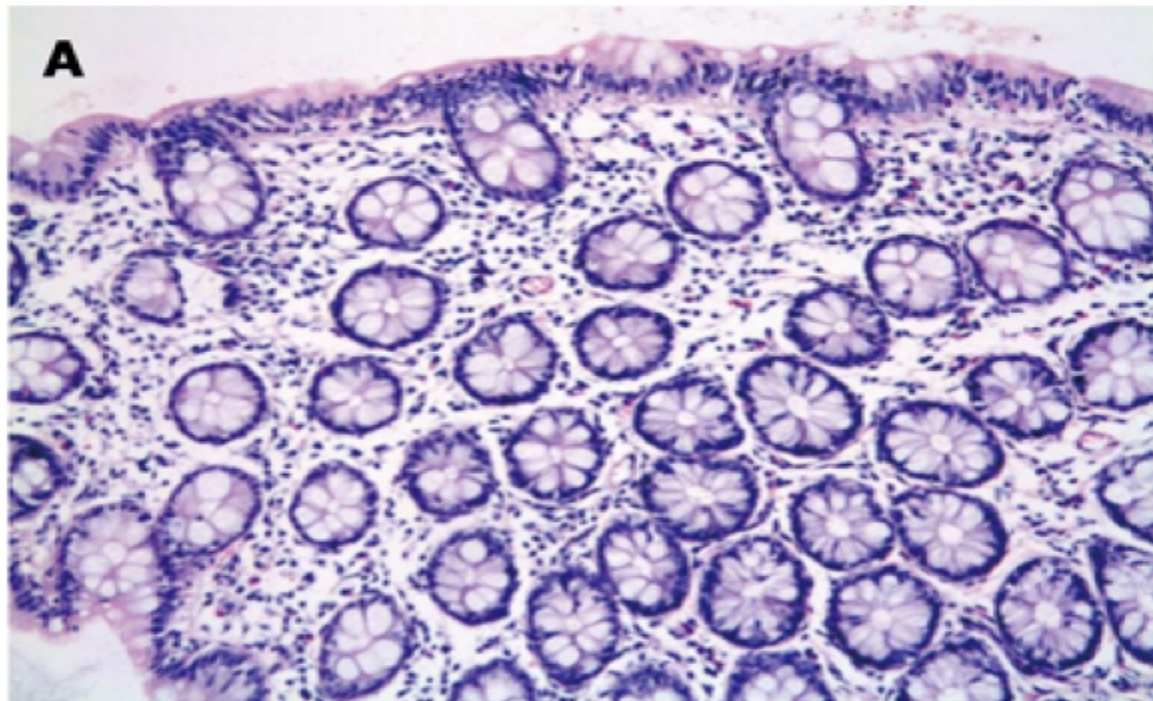
- Augmentation du nombre des LIE au niveau de l' épithélium de surface de la muqueuse colorectale
- Plus de 20 / 100 cellules épithéliales
  - Normalement moins de 5
- Lymphocytes T

# a-Colite lymphocytaire





- CD3



# Autres lésions

- Signes de régénération épithéliale
- Discret épaissement du collagène sous-épithélial
- Inflammation cryptique
- Inflammation aigue: focale et minime
- Plasmocytes , PNE

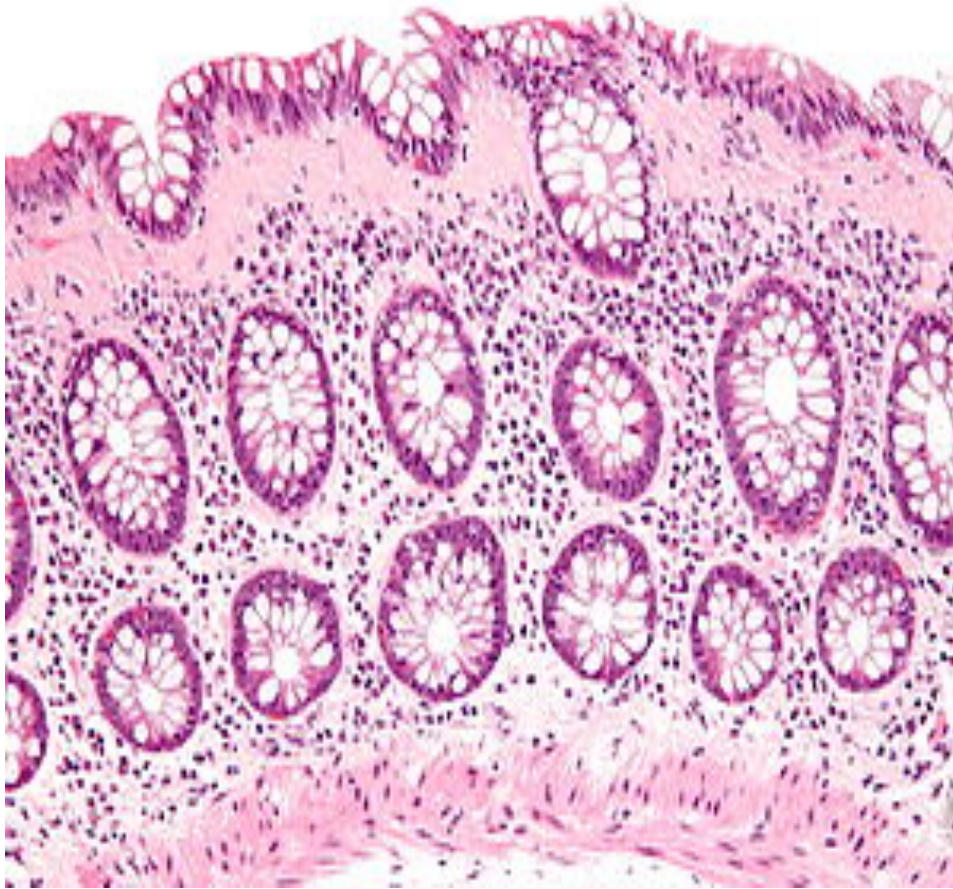


- L'augmentation des LIE peut être observées dans d'autres conditions:
  - Mais atteinte diffuse: CL
  - Lésions focales sous forme d'agrégat lymphoïde: polype, diverticule, maladie de crohn, RCH

# b-Colite collagène

- Bande collagène sous-épithéliale
- Collagène IV + ténascine
- $>10\mu\text{m}$
- Peut être irrégulièrement répartie, voire focale
  - Colorations spéciales
- Prédomine au niveau du colon droit; peut être absente au niveau du rectum et sigmoïde
- Peut être associée à une gastrite Collagène; duodénite Collagène et entérite

# b-Colite collagène



Coloration HE

# b-Colite collagène

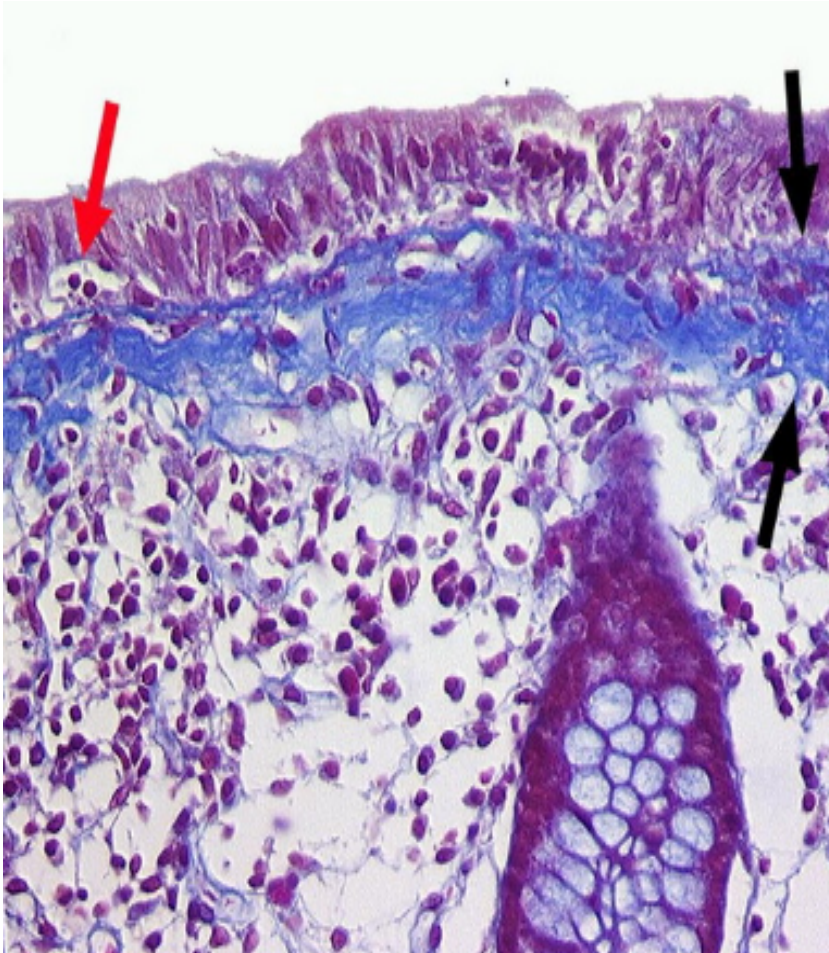
Bande collagène  
sous-épithéliale



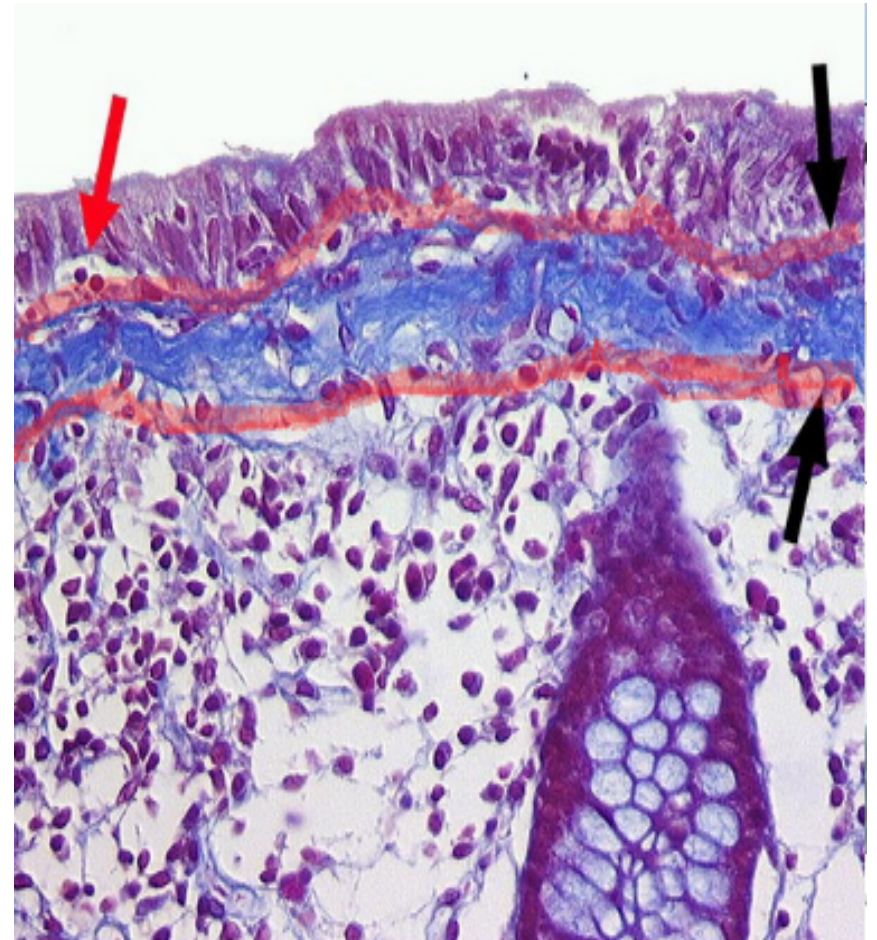
Coloration HE



# b-Colite collagène



Coloration de Trichrome de Masson

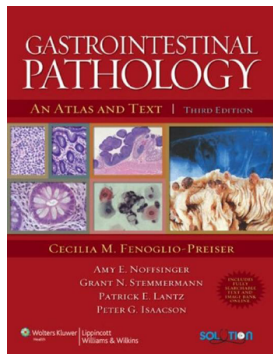


Coloration de Trichrome de Masson



# Autres lésions

- Épithélium de surface: détachement,
- Nombre des LIE : discrètement augmenté
- Inflammation cryptique active focale
- Métaplasie à cellules de Paneth



**TABLE 13.22 Distinguishing Characteristics of Diseases that May Mimic Collagenous Colitis on Biopsy**

Collagenous colitis	Subluminal collagen thickening; intraepithelial lymphocytosis; inflammation in upper mucosa
Ulcerative colitis	Diffuse continuous process with numerous crypt abscesses, cryptitis, glandular destruction, and signs of chronicity; no subluminal collagen thickening
Radiation colitis	Mucosal telangiectasia, submucosal vascular changes, atypical fibroblasts, fibrosis
Infectious colitis	Diffuse lamina propria inflammation, significant neutrophils in lamina propria; usually no subluminal collagen thickening
Mucosal prolapse syndrome	Glandular distortion, mucosal ulceration, mucosal hyperplasia, mucosal fibrosis, perpendicular smooth muscle fibers in lamina propria
Ischemic colitis	Coagulative necrosis, fibrin thrombi, architectural distortion if disease chronic, mucosal fibrosis, glandular dropout
Amyloidosis	Perivascular, muscular, or lamina propria eosinophilic deposits; positivity with Congo red stains
Progressive systemic sclerosis	Fibrosis along all basement membranes, including crypts
Diverticulosis	Chronic inflammation, thickened basement membranes
Diversion colitis	Prominent nodular lymphoid hyperplasia, ulceration, acute inflammation, aphthous ulcers, cryptitis

# CM Incomplète

- Patients avec forme clinique typique de CM
- Critères histologiques insuffisants
- En 2015, ESP et EMCG:
  - CLI: cutoff de 10 LIE
  - CCI: cutoff de 5 $\mu$ m

# Histopathologie:

	CL	CLI	CC	CCI
Inflammation mononucléée du chorion	modérée	Discrètement augmentée	modérée	Discrètement augmentée
Nombre des LIE	>20/100 cellules épithéliales	>10 jusqu'à 20/100 cellules épithéliales	Normal ou discrètement augmenté	Normal ou discrètement augmenté
Épaississement de la bande collagène sous-épithéliale	Normal ou discrètement augmenté	Normal ou discrètement augmenté	>10µm	>5 jusqu'à 10µm

# Lien avec MICI

*Human Pathology*(2019)

Clinicopathological significance of lymphocytic colitis/collagenous colitis in inflammatory bowel disease

Lin Yuan, Tsung-Teh Wu, Vishal Chandan, Yajue Huang, Lizhi Zhang



IBD. Patients with initial presentation of LC/CC tend to occur in older age, with shorter interval time, and unremarkable endoscopy at the onset of LC/CC. **These findings may suggest that LC/CC maybe a spectrum of IBD as the earliest presentation in a subset of late-onset IBD patients.** On the other hand, IBD patients can develop LC/CC many years after the onset of IBD (typically >10 years while patients are in quiescent phase), in which these **two processes seem unrelated to each other.** Morphologically, LC/CC in patients with IBD more frequently has IBD-like changes such as active inflammation and chronicity in biopsy.





# Take home message

- *CM*: *CL* et *CC* + *CMi*
- Tableau clinique , radiologique et histologique
- Physiopathogénie ? Multifactorielle
- Lien avec *MICI* ?

# Corrélation anatomo-clinico-radiologique et biologique

