

# Prevalencia de Duodenitis Linfocítica en pacientes con indicación de endoscopia digestiva superior

**Autores** María de los Angeles Oñate,<sup>1</sup> Mariani Del Valle Salazar,<sup>1</sup> Juan Carlos González,<sup>2</sup> Dilia Consuelo Díaz<sup>3</sup>

**Afiliación** <sup>1</sup>Gastroenterólogo especialista en vías biliares y endoscopia terapéutica egresada del Hospital Universitario de Caracas-Venezuela. <sup>2</sup>Gastroenterólogo Profesor Titular Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. <sup>3</sup>Anatomopatólogo, Adjunto del Instituto de Anatomía Patológica 'Dr. José Antonio O'Daly' Caracas-Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(3):93-97. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Mariani Del Valle Salazar Leon. Dirección: 5202 w Henderson street apt 2, Chicago illinois. 60641. United States.

Correos Autores: marianisalazarleon@gmail.com; marianisalazarleon@gmail.com; gonzalezdjc@gmail.com; diliacda@gmail.com

Fecha de recepción: 25 de mayo de 2017. Fecha de revisión: 16 de agosto de 2017. Fecha de Aprobación: 10 de septiembre de 2017.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de Duodenitis Linfocítica en pacientes con indicación de endoscopia digestiva superior.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal. Se realizó endoscopia digestiva superior a 50 pacientes con síntomas de enfermedad ulcero péptica con o sin tratamiento con IBP. Se investigaron antecedentes de *Helicobacter pylori*, enfermedades inmunológicas, consumo de AINEs, IBP y síntomas predominantes. En la biopsia duodenal se evaluó la arquitectura de las vellosidades intestinales y el número de linfocitos intraepiteliales.

**Resultados:** La prevalencia de duodenitis linfocítica fue de 7 (14%) la edad promedio fue 47 años, 71,4% fueron del sexo femenino. El 100% presentó gastropatías y duodenopatía inespecífica. Los síntomas más frecuentes epigastralgia 57,1%, pirosis 28,6% y plenitud postprandial 28,6%. De los pacientes, 71,4% presentó enfermedad ulcero péptica, 28,6% enfermedad inmunológica, 28,6% infección por *Helicobacter pylori*, 42,9% tuvieron consumo de AINEs, y 85,7% consumo de IBP.

**Conclusiones:** La duodenitis linfocítica fue más común en el sexo femenino y pacientes menores de 50 años, la mayoría presentó síntomas y se asoció con enfermedades inmunológicas, consumo de AINEs e IBP, infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad ulceropéptica. Esta entidad debe ser considerada al estudiar las biopsias de duodeno con aumento de linfocitos intraepiteliales y vellosidades normales.

**Palabras claves:** Duodenitis Linfocítica, (DL) Linfocitos intraepiteliales (LIEs) Enfermedad Ulcero péptica, (EUP) Enfermedad Celiaca (EC).

## THE PREVALENCE OF LYMPHOCYTIC DUODENITIS IN PATIENTS WITH INDICATIONS FOR UPPER ENDOSCOPY

### Summary

**Objective:** to determine the prevalence of lymphocytic duodenitis in patients with indications for Upper Endoscopy.

**Patients and Methods:** Descriptive cross-sectional study. Upper endoscopy was performed in 50 patients with symptoms of peptic ulcer disease with or without PPI treatment. We investigated about the history of *Helicobacter pylori*, immunological diseases, use of NSAIDs, PPIs and predominant symptoms. We evaluated the architecture of the intestinal villi and the number of intraepithelial lymphocytes in the duodenal biopsy.

**Results:** The prevalence of lymphocytic duodenitis was 7 (14%). The mean age was 47 years, 71.4% were female. 100% presented gastropathy and non-specific duodenopathy. The most frequent symptoms were epigastralgia 57.1%, heartburn 28.6% and postprandial fullness 28.6%. Of the patients, 71.4% had peptic ulcer disease, 28.6% immunological disease, 28.6% *Helicobacter pylori* infection, 42.9% had NSAID use, and 85.7% had PPI use.

**Conclusions:** Lymphocytic duodenitis was more common in females, and patients younger than 50 years, the majority presented symptoms and had an association with immunological diseases, use of NSAIDs and PPIs, *Helicobacter pylori* infection and ulceropeptic disease. This entity should be taken into account when studying duodenal biopsies with increased intraepithelial lymphocytes and normal villi.

**Key words:** Lymphocytic duodenitis, (DL) Intraepithelial lymphocytes (LIEs) Peptic ulcer disease, (EUP) Celiac disease (EC).

## Introducción

El aumento de linfocitos intraepiteliales es un hallazgo inespecífico de la biopsia duodenal y es un aspecto poco estudiado. En la clasificación de Marsh para enfermedad celíaca este hallazgo histológico corresponde al tipo 1 donde la arquitectura de la vellosidad duodenal es normal y existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales. La duodenitis linfocítica se define por vellosidades duodenales con arquitectura normal y linfocitos intraepiteliales (LIE) > 25 por cada 100 enterocitos. Esta descripción en la práctica clínica va en ascenso<sup>1,2</sup>.

Múltiples artículos han detallado diferentes entidades clínicas como causa de linfocitosis intraepitelial con arquitectura normal de la vellosidad. Estas asociaciones incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, consumo de AINEs, enfermedades autoinmunes, infecciones parasitarias, sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable<sup>3-5</sup>.

Los síntomas dispépticos están relacionados con múltiples agentes causales, en nuestra población los más frecuentes son la infección por *Helicobacter Pylori*, AINEs, infecciones parasitarias, y en menor porcentaje la enfermedad celíaca y enfermedades autoinmunes. Es importante conocer la relación entre la presentación clínica de estas patologías y los posibles hallazgos endoscópicos e histológicos ya que puede ser de gran utilidad para decidir la conducta terapéutica apropiada con estos pacientes<sup>6</sup>.

El Gold estándar para el diagnóstico de la duodenitis linfocítica es el estudio anatomopatológico de la mucosa duodenal, el cual no se solicita de rutina en la práctica y en este sentido no se han reportado casos con este diagnóstico, sin embargo es frecuente encontrar la descripción endoscópica de alteraciones en la mucosa duodenal<sup>7,8</sup>. El informe de una biopsia duodenal debe describir la arquitectura de las vellosidades, recuento de LIE (Normal o mayor de 25, el número real), inflamación activa (Neutrófilos), los agentes patógenos y, de ser posible, comparación con una biopsia previa. Las vellosidades del intestino delgado proximal pueden mostrarse torcidas o cortadas tangencialmente, por lo que se sugiere que 4 vellosidades normales digitiformes guarden una relación vellosidad-cripta entre 3:1 y 5:1. En las vellosidades de aspecto normal, los LIEs deben contarse en los ápices siendo este el método más útil para confirmar el diagnóstico. Es aconsejable evitar el recuento de LIEs en vellosidades que no estén bien orientadas para evitar falsos negativos. Estudios recientes muestran que el bulbo duodenal es de importancia en la toma de muestra, por lo que la opinión de consenso es un régimen de cinco biopsias entre bulbo y segunda porción para evaluar mejor la arquitectura de las vellosidades<sup>6,9</sup>.

Aziz y col<sup>2</sup>, en 2010 realizaron un estudio prospectivo en Sheffield, Reino Unido y estudiaron la etiología de la duodenitis linfocítica. La enfermedad celíaca estuvo presente en 16% de los pacientes. En la ausencia de un diagnóstico positivo para enfermedad celíaca, se asoció más comúnmente a medicamentos (21%), infección (19%), desregulación inmune (4%), enfermedad inflamatoria intestinal (2%), colitis microscópica (2%), sarcoidosis (1%) y deficiencia de IgA (1%). De 34 pacientes sin asociaciones conocidas, 18 tenían síntomas del síndrome del intestino irritable (IBS), y los linfocitos intraepiteliales se normalizaron en 22 de los casos<sup>2</sup>.

Schmidt y col<sup>3</sup>, en el 2014 estudiaron, el aumento de la linfocitosis intraepitelial (LIE) con arquitectura vellosa preservada. Se realizaron 15.839 biopsias duodenales durante el período de estudio, 1105 (7,0%) tuvieron duodenitis linfocítica.

Las probabilidades de encontrar la enfermedad celíaca recién diagnosticada, disminuyeron en 0.9 en promedio durante cada año, mientras que las probabilidades de encontrar una asociación no celíaca aumentaron 1.12 veces cada año. Los LIEs atribuidos al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y sobrecrecimiento de bacterias de intestino delgado (SIBO) aumentaron en 1,06 y 1,3 veces, para cada año en promedio<sup>3</sup>.

Debido a la falta de estudios sobre duodenitis linfocítica, los pacientes con este diagnóstico frecuentemente son catalogados como duodenitis inespecíficas o pacientes celíacos<sup>4,5</sup>.

En Estados Unidos y otros países de Latinoamérica, estudios revelan que esta entidad puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente en adultos después de la cuarta década y de sexo femenino. En Venezuela aun no existen estudios relacionados o datos epidemiológicos sobre la duodenitis linfocítica. En vista de la alta frecuencia en la población de muchas de las entidades etiológicas, asociadas a un aumento de los linfocitos intraepiteliales es importante seguir esta línea de investigación para mayor conocimiento de esta entidad y su aplicación en la práctica clínica<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de duodenitis linfocítica en pacientes con indicación de Endoscopia Digestiva Superior que acudieron a la consulta externa y triaje del servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Determinar su frecuencia según la edad y el sexo de los pacientes estudiados. Relacionarla con los hallazgos endoscópicos. Definir los síntomas presentes con mayor frecuencia. Determinar la relación entre duodenitis linfocítica y la presencia de enfermedad ulcero péptica, enfermedades inmunológicas e infección por *Helicobacter pylori*. Determinar su relación en pacientes con consumo de AINEs e inhibidores de la bomba de protones.

## Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo conformada por pacientes con indicación de endoscopia digestiva superior que acudieron a la consulta externa y triaje del servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. La muestra estuvo constituida por 50 pacientes en el período comprendido entre Agosto de 2013 y Enero de 2014. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con síntomas de enfermedad ulcero péptica con o sin tratamiento con inhibidor de bomba de protones (IBP). Se excluyeron pacientes con hemorragia digestiva superior, neoplasias gástricas o duodenales, inmunosuprimidos, estomago operado, embarazadas, lesiones por cáusticos y negación al estudio endoscópico.

La recolección de los datos se obtuvo previo a la realización de la endoscopia digestiva alta y se obtuvo mediante un formato diseñado para este estudio que incluyó la información clínica, hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos. Endoscopistas entrenados realizaron el procedimiento endoscópico con gastroscopios de la marca Fujinon de la serie 590 en el servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Se tomaron muestras con pinzas de biopsia desechables. De la mucosa gástrica se obtuvieron cinco fragmentos según el protocolo de Sidney (dos muestras de antro, una del ángulo y dos muestras del cuerpo gástrico). Se tomaron cinco biopsias de la mucosa duodenal (tres de segunda porción y dos de bulbo) y éstas se incluyeron en colectores individuales con 10 ml de formol al 10% siendo enviadas al Instituto de Anatomía patológica 'Dr. José Antonio O'Daly' para evaluación de los hallazgos histopatológicos y conteo de linfocitos intraepiteliales. En el tratamiento estadístico se calculó el promedio y desviación estándar de las variables continuas. Para las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. La relación entre variables nominales se llevó a cabo con la prueba chi-cuadrado. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS 24.

**Resultados**

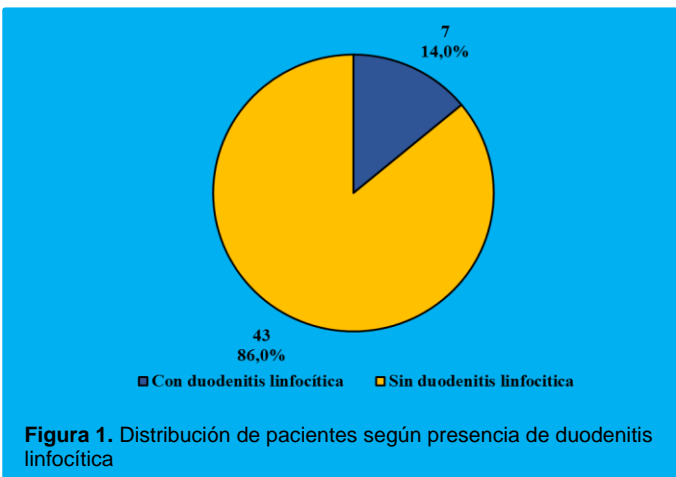
La edad promedio fue  $47 \pm 17$  años, con respecto al sexo, 12 pacientes (24%) corresponde al sexo masculino y 38 (76%) corresponde al sexo femenino. (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de pacientes según características clínicas y epidemiológicas

Variables	Estadísticos	
N	50	
Edad (años)(*)	$47 \pm 17$	
<b>Sexo</b>		
Masculino	12	24,0%
Femenino	38	76,0%
<b>Síntomas</b>	45	90,0%
Epigastralgia	31	68,9%
Plenitud postprandial	25	55,6%
Pirosis	17	37,8%
Distensión abdominal	15	33,3%
Eructos	9	20,0%
<b>Tratamientos</b>		
IBP	37	74,0%
AINES	21	42,0%

(\*) media  $\pm$  desviación estándar

De los 50 pacientes 7 (14%) presentaron duodenitis linfocítica **Figura 1**, de los cuales 4 (57,1%) fueron menores o igual a 50 años y 3 (42,9%) mayor a 50 años, 2 pacientes (28,6%) corresponden al sexo masculino y 5 (71,4%) al sexo femenino. (Cuadro 2).



**Figura 1.** Distribución de pacientes según presencia de duodenitis linfocítica

**Cuadro 2.** Relación de duodenitis linfocítica según edad y sexo

Variables	Duodenitis linfocítica			
	Si (n = 7)		No (n = 43)	
	N	%	n	%
<b>Edad</b>				
$\leq 50$ años	4	57,1	22	51,2
$> 50$ años	3	42,9	21	48,8
<b>Sexo</b>				
Masculino	2	28,6	10	23,3
Femenino	5	71,4	33	76,3

Edad:  $p = 1,000$

Sexo:  $p = 1,000$

Los síntomas más frecuentes en pacientes con duodenitis linfocítica fueron epigastralgia (57,1%), pirosis (28,6%), plenitud postprandial (28,6%), eructos (28,6%) y distensión abdominal (14,3%). (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Relación de síntomas y duodenitis linfocítica

Síntomas	Duodenitis linfocítica				
	Si (n = 7)		No (n = 43)		P
	N	%	n	%	
Pirosis	2	28,6	15	39,5	0,902
Epigastralgia	4	57,1	27	71,1	0,775
Plenitud postprandial	2	28,6	23	60,5	0,250
Distensión abdominal	1	14,3	14	36,8	0,467
Eructos	2	28,6	7	18,4	0,537

Los 7 pacientes (100%) presentaron algún tipo de gastropatía y duodenopatía inespecífica. (Cuadro 4). De los 7 pacientes 5 (71,4%) presentaron enfermedad ulcero péptica, 2 (28,6%) enfermedad inmunológica y 2 (28,6%) infección por *Helicobacter pylori*. Con respecto a los medicamentos, 42,9% consumía AINES y 85,7% consumía IBP. (Cuadro 4).

**Discusión**

En el 14 % de las muestras de biopsia duodenal de la presente investigación se identificó un “incremento de linfocitos intraepiteliales”, planteándose el diagnóstico de duodenitis linfocítica (DL) en 7 pacientes de los 50 que participaron en este estudio. Verress y col<sup>10</sup>, en 2004 reportan en su estudio sobre Revisión de conteo de LIEs en duodeno que existe un incremento del conteo de LIE en 1.3 y 2.2 % en las biopsias de intestino delgado proximal, por otra parte Aziz y col<sup>2</sup> en un estudio prospectivo realizado en 2010, donde estudiaron las causas de DL, reportaron que esta entidad es encontrada en 2-3.8 % de las biopsias de duodeno.

**Cuadro 4.** Relación de hallazgos endoscópica, tratamiento y comorbilidades con duodenitis linfocítica

Variables	Duodenitis linfocítica				p
	Si (n = 7)		No (n = 43)		
	n	%	n	%	
<b>Tratamiento</b>					
IBP	6	85,7	31	72,1	0,766
AINES	3	42,9	18	41,9	1,000
<b>Comorbilidades</b>					
Enfermedad ulcero péptica	5	71,4	15	34,9	0,157
Enfermedad inmunológica	2	28,6	5	11,6	0,541
<i>Helicobacter pylori</i>	2	28,6	14	32,6	1,000
<b>Hallazgos endoscópicos</b>					
Gastropatías	7	100	37	86,0	0,670
Duodenopatía inespecífica	7	100	29	67,4	0,185
Úlcera gástrica	0	0,0	1	2,3	1,000
Estudio normal	0	0,0	3	7,0	0,471

Más recientemente en 2014, Shmidt y col<sup>3</sup> en un estudio retrospectivo donde se estudió el incremento de LIEs entre año 2000 y 2010, reportan una prevalencia de 7 %, siendo importante mencionar que no fue un valor constante en el tiempo variando de 3 % en el año 2000 a 10.9 % en 2010. Los resultados de la presente investigación, demuestra una diferencia importante con el resto de los estudios, sin embargo se acerca más a los resultados reportados en 2014. Se puede atribuir este incremento del diagnóstico de DL, a las variaciones que han existido en cuanto a la definición de "aumento de LIEs" recordando que previamente se consideraba anormal un límite superior a 40 LIE/100 enterocitos y actualmente este valor corresponde a más de 25 LIE/100 enterocitos.

De los 7 pacientes con diagnóstico de DL 5 corresponden al sexo femenino (71.4%) y el 57.1 % se ubican en un rango de edad ≤ 50 años, resultados que coinciden con los estudios de Aziz y col<sup>2</sup>, en 2010 donde de 100 pacientes 74 fueron mujeres con edad promedio de 47. Shmidt<sup>3</sup>, en su descripción demográfica reporta el sexo femenino como predominante con un 73%; es bien conocido la predisposición del sexo femenino para desórdenes inmunológicos lo cual probablemente desempeñe un rol importante en esta entidad.

Con respecto a los hallazgos endoscópicos, no se cuenta con estudios previos que relacionen esta variable con la DL, sin embargo, en los 50 pacientes estudiados se encontró que el 100 % presento algún tipo de gastropatía refiriéndonos a gastropatía congestiva, erosiva, eritematosa o nodular según el aspecto de la mucosa, y además tenían duodenopatía inespecífica, evidenciando en nuestro estudio que los pacientes con duodenitis linfocítica presentaron alteraciones en mucosa gástrica y duodenal. En ninguno de los casos la endoscopia digestiva superior fue normal.

El síntoma predominante en pacientes con DL, fue la epigastralgia (57.1%) seguido de pirosis, plenitud postprandial y eructos (28.6%) y distensión abdominal (14.3 %). Van de Voort y col<sup>4</sup> en 2009 en su trabajo titulado "Duodenitis Linfocítica y el espectro de la enfermedad celiaca", difieren del presente estudio, ya que 65 % los pacientes con DL presento diarrea crónica, 43 % cólico abdominal, 37% pérdida de peso, 33 % distensión abdominal, náuseas y vómitos, y 25 % presento constipación. Muchos de estos síntomas son comunes al síndrome de intestino irritable, enfermedad celiaca y enfermedad ulcero péptica, los cuales han sido ampliamente relacionados con la DL. La presente investigación encontró que 5 pacientes (71,4%) fueron diagnosticados con enfermedad ulcero péptica según sus síntomas y hallazgos endoscópicos, sin embargo, no contamos con estudios previos que soporten esta asociación<sup>11-13</sup>.

Las enfermedades inmunológicas en los pacientes con DL estuvieron presentes en 2 pacientes (28.6%), los cuales tenían diagnóstico artritis reumatoide e hipotiroidismo. Existe una diferencia con respecto a otros estudios como Aziz y col<sup>2</sup> donde los trastornos inmunológicos se presentaron en 4% de los pacientes. Rosinach y col<sup>14</sup> en su estudio sobre etiología de DL en 2012, observaron esta asociación en 3.3 % de los pacientes. La diferencia estadística puede deberse a que estos estudios incluyeron un mayor número de pacientes. En cuanto a la patología inmunológica asociada, coincidimos con la bibliografía que reporta la artritis reumatoide, enfermedades tiroideas (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves) y lupus eritematoso sistémico entre la principales. El concepto de enfermedades inmunológicas como causantes de DL ha sido notado previamente pero la literatura plantea que aún está mal entendido e incluso especulado.

La asociación de infección por *Helicobacter pylori*, y el incremento de LIEs en la mucosa duodenal parece ser una reacción idiosincrática presente solo en duodeno proximal, afortunadamente la erradicación de *H. pylori* está asociada a una normalización del número de LIEs. En nuestro estudio 2 pacientes (28.6 %) presentaron infección por *Helicobacter pylori*, en el caso de Aziz y col<sup>2</sup>, 14% tenía esta asociación, aunque ellos tomaron en cuenta otras infecciones intestinales como infección por *Giardia*, *Campylobacter*, áscaris y sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado.

De los pacientes con DL, 3 (42.9 %) manifestaron consumo de AINES, según estudios previos este tipo de droga se asocia más comúnmente al incremento de LIEs en duodeno. Aziz y col<sup>2</sup> así como Shmidt y col<sup>3</sup>, reportaron que los AINES se encuentran entre las tres primeras causas de DL, en 21 % y 21.6 % de los pacientes. El consumo de estos fármacos ha aumentado progresivamente en el tiempo, según lo demuestran varias publicaciones, donde se evidencio un incremento de 1.06 veces por año<sup>15-17</sup>.

El uso de inhibidores de la bomba de protones, (IBP) estuvo presente en 85.7 % de los pacientes con DL pero no contamos con trabajos previos que describan esta asociación. Este resultado hace inferir que pudiera existir cierta relación entre IBP y duodenitis linfocítica, sin embargo haría falta futuros estudios para confirmar esta asociación.

## Conclusiones

Los hallazgos sugieren que la duodenitis linfocítica es más común en el sexo femenino y en pacientes con edad ≤ 50 años. La gran mayoría de los pacientes con este diagnóstico presentan síntomas y existe una asociación entre esta entidad y enfermedades inmunológicas, consumo de AINES e infección por *Helicobacter pylori*. Los resultados coinciden con investigaciones previas. Este estudio demostró relación entre DL, enfermedad ulcero péptica y uso de IBP aunque no contamos con trabajos previos que describan esta relación.



Es importante realizar la toma de biopsias en duodeno en caso de síntomas o alteración en la mucosa. En el estudio histológico se debe incluir el conteo de linfocitos intraepiteliales y evaluar la arquitectura de las vellosidades para no pasar por alto el diagnóstico de duodenitis linfocítica. Como se ha visto, se trata de una entidad con repercusiones clínicas, anatomopatológicas y epidemiológicas bien definidas. Los médicos gastroenterólogos deben ser conscientes, de que existen enfermedades no celiacas que ocasionan un aumento de linfocitos intraepiteliales en la biopsia duodenal, como la duodenitis linfocítica.

## Recomendaciones

El estudio presentó limitantes en cuanto al tamaño de la muestra estudiada, es recomendable en futuros trabajos aumentar el número de pacientes, para obtener mayor poder estadístico. Es recomendable y de gran importancia realizar la serología para enfermedad celiaca (anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso, HLA DQ 2 o DQ 8) dado que pacientes con diagnóstico de DL con vellosidades normales han presentado resultados positivos para enfermedad celiaca. Asimismo se sugiere hacer seguimiento de estos pacientes ya que según estudios previos un 20 % de estos pacientes, al corregir el factor asociado a DL o al llevar una dieta libre de gluten pueden tener una normalización del número de LIEs en las biopsias de duodeno.

## Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Endoscopia.

TEMA: Duodenitis Linfocítica

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

## Referencias Bibliográficas

- Walker M, Murray J. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology* 2011; 59: 166–179.
- Azis I; Evans K. E.; Hopper, A. D.; Smillie, D. M.; Sanders, D. S. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392–1397.
- Shmidt E, Smyrk T, Boswell C, Felicity T. et al. Increasing duodenal intraepithelial lymphocytosis found at upper endoscopy: Time trends and associations. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014, 80 (1): 105-111.
- Vande Voort J, Murray J, Lahr B et al. Duodenitis linfocítica y el espectro de la enfermedad celiaca. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (1): 142-148.
- Walker M., Murray J., Ronkainen J. et al. Detection of Celiac Disease and Lymphocytic Enteropathy by Parallel Serology and Histopathology in a Population-Based Study. *Gastroenterology* 2012;139 (1): 112-119.
- Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers. Intraepithelial lymphocytosis with normal proximal small intestinal villus architecture. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1020-1025.
- Wang, C-X; Liu, L-J; Guan, J; Zhao, X-L. Ultrastructural changes in non-specific duodenitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):686-689.
- Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(1):36-42.
- Pietrojusti A, Luzzi I, Gomez MJ, Magrini A, Bergamaschi A, Forlini A, et al. Helicobacter pylori duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(7):909-915.
- Veress B, Franzen L, Bodin L et al. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:138-144.
- Beck IT, Kahn D.S, Lacerte, M. Solymar, J; Callegarini J; Geokas M.C. 'Chronic duodenitis': A clinical pathological entity?.
- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*. 2007; 76 (7): 1005-1012.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (7): 1842-60.
- Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H et al. Lymphocytic duodenitis: aetiology and long-term response to specific treatment *Dig Liver Dis*. 2012; 44(8):643-8.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3):728-738.
- Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(12):1411-1418.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32 (10): 1240-1248.

