

# Enfermedad Celíaca. Enfoque anatomopatológico de la enfermedad

**Autora** Elsie Beatriz Picott Rangel 

**Afiliación** Departamento de Anatomía Patológica. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Autora de Correspondencia: Elsie Picott. Correo: [epicott@uc.edu.ve](mailto:epicott@uc.edu.ve) ORCID: [0009-0006-7198-8660](https://orcid.org/0009-0006-7198-8660)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2022; 76(4): 150-157.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

**Fecha de recepción:** 30/05/2022

**Fecha de revisión:** 12/08/2022

**Fecha de Aprobación:** 28/08/2022

## Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune compleja que se caracteriza por una intolerancia permanente a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y posiblemente aveninas) o proteínas relacionadas derivadas del centeno o la cebada caracterizándose por mal absorción intestinal de nutrientes posterior a ingesta del mismo y una atrofia de las vellosidades del intestino delgado que es característica de la enfermedad, mas no específica. En el diagnóstico de esta patología, la biopsia intestinal continúa siendo el *gold standar*, pero no todos los patólogos quirúrgicos están familiarizados con los hallazgos microscópicos, que aun cuando no son patognomónicos del trastorno, requieren una serie de factores relacionados con el número de muestras, la calidad, el procesamiento y la interpretación de las secciones histológicas. Es por ello que este trabajo tiene como finalidad organizar y simplificar conceptos generales relacionados con la anatomía patológica, haciendo hincapié en las alteraciones en la mucosa duodenal, para facilitar el análisis e interpretación de los hallazgos histopatológicos.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca, atrofia vellositaria, linfocitos intraepiteliales, enteropatía por gluten, hiperplasia de las criptas.

## CELIAC DISEASE. PATHOLOGICAL APPROACH TO THE DISEASE

### Abstract

Celiac disease (CD) is a complex autoimmune enteropathy characterized by permanent intolerance to gluten proteins (gliadins, secalins, hordeins, and possibly avenins) or related

proteins derived from rye or barley, characterized by subsequent intestinal malabsorption of nutrients. the ingestion of the same and an atrophy of the villi of the small intestine that is characteristic of the disease, but not specific. In the diagnosis of this pathology, intestinal biopsy continues to be the gold standard, but not all surgical pathologists are familiar with microscopic findings, which, even though they are not pathognomonic of the disorder, require a series of factors related to the number of samples, the quality, processing and interpretation of histological sections. That is why this work aims to organize and simplify general concepts related to pathology, emphasizing changes in the duodenal mucosa, to facilitate the analysis and interpretation of histopathological findings.

**Key words:** Celiac disease, villous atrophy, intraepithelial lymphocytes, gluten enteropathy, crypt hyperplasia.

## Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune compleja que se caracteriza por una intolerancia permanente a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y posiblemente aveninas) o proteínas relacionadas derivadas del centeno o la cebada caracterizándose por mal absorción intestinal de nutrientes posterior a ingesta del mismo y una atrofia de las vellosidades del intestino delgado que es característica de la enfermedad, mas no específica<sup>1,2</sup>.

Esta patología ha despertado en los últimos años mucho interés debido a las repercusiones negativas sobre la salud y la percepción de calidad de vida de los pacientes. El aumento del número de personas diagnosticadas se correlaciona con el reconocimiento de una amplia variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>3,4 y5</sup>, el desarrollo de pruebas de detección precisas, y también un cierto aumento de la incidencia<sup>6</sup>.

En esta entidad convergen factores genéticos y ambientales y no se conoce realmente la verdadera prevalencia, debido a que algunos pacientes pueden presentar un curso asintomático de la enfermedad. Así mismo, esta entidad empeora por la comorbilidad que se le asocia, tanto sea por complicaciones de la misma, como por tumores como el linfoma o enfermedades asociadas como la enfermedad de Crohn<sup>7</sup>.

En el diagnóstico de la enfermedad celíaca la biopsia intestinal continúa siendo el gold estándar, pero no todos los patólogos quirúrgicos están familiarizados con los hallazgos microscópicos de la misma, que aun cuando no son patognomónicos del trastorno, requieren una serie de factores relacionados con el número de muestras, la calidad, el procesamiento y la interpretación de las secciones histológicas.

La biopsia es indicativa cuando se tiene síntomas sugestivos, una serología positiva, o si el paciente presenta clínica sospechosa y un estudio genético positivo (a pesar de que la serología sea negativa). Además, es de gran utilidad en el seguimiento de los casos en pacientes celíacos no reactivos a las pruebas serológicas (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa), en los refractarios, y en las complicaciones de esta enfermedad<sup>8,9</sup>.

Un análisis reciente de la adherencia a las directrices actuales mostró que el 66% de los más de 132.000 procedimientos de biopsias realizadas en los Estados Unidos obtenía menos cantidad que la recomendada de las muestras. El mismo estudio demostró que existía una relación directa entre el número de muestras tomadas en cada procedimiento y el número de nuevos pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca<sup>10</sup>.

Una vez diagnosticada debe realizarse un manejo integral del paciente por parte de un equipo médico multidisciplinario<sup>11</sup>.

### Biopsia intestinal

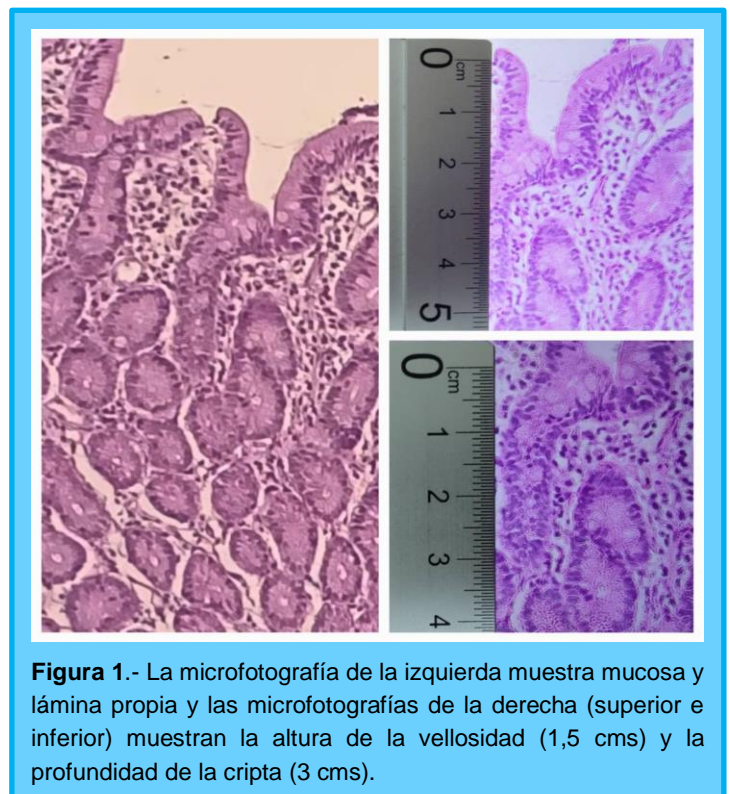
Para hacer el diagnóstico de enfermedad celíaca deben tomarse al menos cuatro fragmentos de biopsia - tres de la segunda parte del duodeno, distalmente a la papila, y uno del bulbo duodenal. El diagnóstico histológico negativo puede justificar una segunda biopsia en pacientes seleccionados con autoanticuerpos positivos, tales como los anticuerpos antiendomiso (EMA). Las muestras de biopsias tomadas del duodeno proximal por encima de la papila de Vater pueden tener artefactos (por ejemplo, estiramiento de las vellosidades) producidos por las glándulas de Brunner de la submucosa, que pueden interpretarse erróneamente como una mucosa plana<sup>12</sup>.

Es importante acotar que las vellosidades intestinales deben ser analizadas en biopsias orientadas adecuadamente, en la cual se puedan observar las vellosidades completas junto con una representación adecuada de la muscular propia. La presencia en la biopsia de muscular propia es fundamental, porque permite una evaluación integral y sin esta, la biopsia no puede considerarse como suficiente para valoración<sup>13</sup>.

En la rutina diaria, las vellosidades no siempre se disponen en forma vertical y altas, sino que tienden a doblarse en diferentes

direcciones. Por otro lado, cuando existe hiperplasia linfoide, las vellosidades tienden a aplanarse, por el efecto de lesión ocupante en la lámina propia. Para evitar problemas con la interpretación, se ha propuesto que las biopsias del intestino delgado pueden considerarse representativas, cuando se observan al menos cuatro vellosidades altas y alineadas en cualquier corte seriado de las biopsias<sup>13</sup>.

Las vellosidades normales presentan la región superior con una terminación en punta, lo cual sucede gradualmente en el tercio superior de las vellosidades. Se deben evaluar grupos de 3 a 5 vellosidades bien orientadas para definir su proporción con respecto a las criptas. La altura de las vellosidades es al menos de 3 a 1, hasta 5 a 1, con respecto a las criptas, dependiendo del sitio de la biopsia (Figura 1). Vellosidades más cortas se encuentran proximalmente en el duodeno, mientras que la altura aumenta distalmente del yeyuno al íleon donde vuelven a disminuir<sup>14</sup>.



**Figura 1.-** La microfotografía de la izquierda muestra mucosa y lámina propia y las microfotografías de la derecha (superior e inferior) muestran la altura de la vellosidad (1,5 cms) y la profundidad de la cripta (3 cms).

## Anatomía Patológica

### Generalidades

La biopsia intestinal es el Gold Standard para la confirmación del diagnóstico de Enfermedad Celíaca. Tradicionalmente se requieren de 3 biopsias: una con gluten en la dieta para el diagnóstico, otra posterior a un periodo con dieta libre de gluten (DLG), y una al finalizar el periodo de prueba de dieta con gluten (mínimo 4 semanas, con 3 a 6 gramos de gluten por día)<sup>15</sup>.

En vista del aspecto subjetivo del análisis histopatológico, es importante tener acceso a la experiencia del patólogo (Tabla 1).

La literatura muestra evidencia de un rendimiento subóptimo en la histología de la biopsia para el diagnóstico de enfermedad celíaca en la práctica clínica<sup>16</sup>.

**Tabla 1.** Factores clave a considerar para garantizar un diagnóstico histológico confiable<sup>17</sup>.

Factores
• Número de biopsias obtenidas.
• Calidad de las muestras de las biopsias.
• Manipulación de las muestras.
• Daño de la mucosa en parches.
• Diferentes grados de la lesión.
• Interpretación histológica subjetiva.

Si bien algunos autores aconsejan la toma de al menos 4 fragmentos por biopsia para el análisis histológico, debido a que las lesiones pueden ser parcheadas<sup>14,18,19</sup>, la Asociación Norteamericana de Gastroenterología (AGA) recomienda la toma de no menos de 6 fragmentos de biopsia de la segunda porción duodenal o más distal, con el fin de hacer el estudio de enfermedad celíaca<sup>20</sup>.

En la rutina diaria, se sugiere la toma de un total de seis fragmentos, cuatro fragmentos provenientes del duodeno distal y dos del bulbo duodenal, con el fin de disminuir la posibilidad de error, atribuible a la existencia de una distribución irregular o no homogénea de la enfermedad<sup>21-22</sup>.

Los fragmentos de tejido se deben colocar en envase debidamente rotulado, de plástico transparente (recolector de orina), boca ancha y con tapa que permita un cierre hermético, el cual debe tener una solución de formol tamponado al 10% en una proporción de 10:1 (formol: fragmentos), siendo el tiempo óptimo de fijación entre las 6 y 48 horas<sup>23-24</sup>.

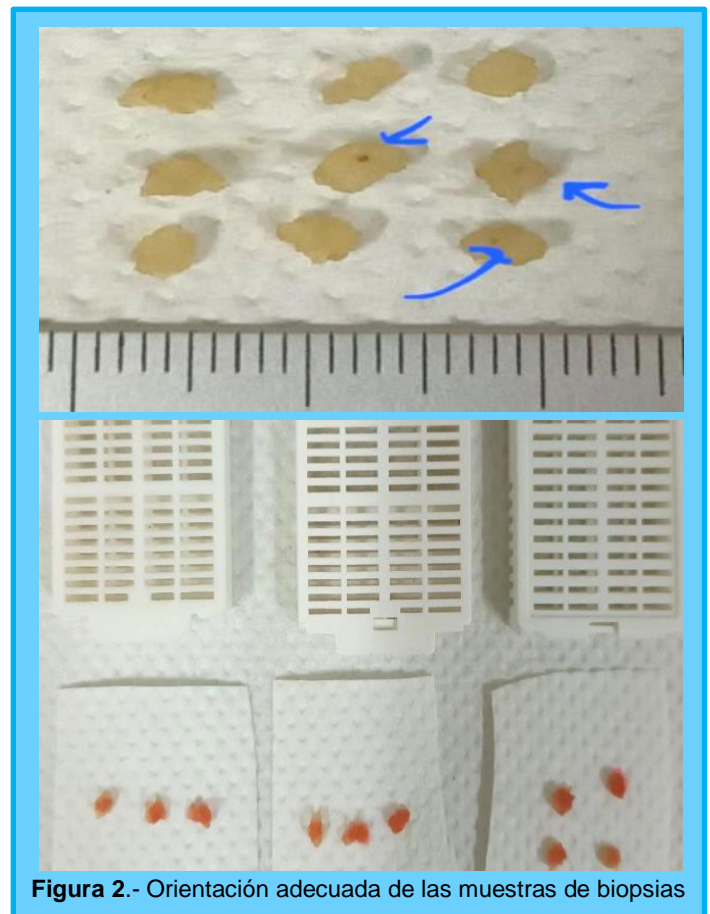
La orientación de las muestras de biopsias es fundamental para poder realizar un diagnóstico correcto. Algunos autores han sugerido que se coloquen los fragmentos sobre un medio de soporte, tal como el papel de filtro, con el fin de lograr una adecuada orientación vertical<sup>25</sup>.

Sin embargo, lo importante es que exista una buena relación entre el patólogo y su histotecnólogo para que este último sea capaz de identificar la base de la biopsia; punto oscuro que corresponde a los vasos sanguíneos cortados de través, durante el proceso de toma de la muestra, para que pueda incluir la muestra de forma vertical, garantizando la ubicación adecuada de la muestra<sup>26</sup> (Figura 2).

### Hallazgos histopatológicos:

La gravedad y la extensión del daño histológico parecen correlacionarse con la intensidad de los síntomas clínicos. El daño proximal puede ser muy leve en los casos atípicos o silentes, con poca o ninguna anomalía histológica detectable en el intestino<sup>27</sup>. En algunos casos pueden observarse anomalías en la mucosa gástrica y rectal. La lesión en el duodeno/yeyuno

alto puede ser irregular, lo cual se puede pasar por alto el diagnóstico si el muestreo de la mucosa es insuficiente<sup>28</sup>.



**Figura 2.-** Orientación adecuada de las muestras de biopsias

Se han descrito tres tipos de lesiones intestinales características de la intolerancia al gluten: a) la *lesión infiltrativa* consiste en un marcado infiltrado inflamatorio del epitelio intestinal (de predominio vellositario), con una arquitectura mucosa conservada (relación vellosidad/cripta normal). Este tipo de lesión se observa con frecuencia en los pacientes con dermatitis herpetiforme (40%) y también puede verse en un 25% de familiares de primer grado asintomáticos; b) la *lesión hiperplásica* es un estadio histológico más avanzado y se caracteriza por un acortamiento vellositario, alargamiento de las criptas y una infiltración linfocitaria muy importante de la lámina propia que se extiende hasta el epitelio de las criptas, y c) la *lesión destructiva* constituye el grado más avanzado de lesión y se caracteriza por una mucosa «plana» consecuencia de la desaparición total de las vellosidades. El epitelio de superficie pierde la característica disposición de células epiteliales altas con núcleos basales y las criptas se encuentran alargadas; además, la lámina propia presenta un incremento de la población celular a expensas de plasmocitos y linfocitos<sup>29-31</sup>.

Los grados de lesión han sido clasificados con diversos criterios, desde Marsh hasta Oberhuber y Ensari<sup>32</sup>, pero ninguna ha demostrado ser mejor que la otra (tabla 2)<sup>33,34</sup>. Es

más, dado que no existe una perfecta correlación entre grado de lesión mucosa y severidad de la sintomatología, los hallazgos histopatológicos tienden a ser poco útiles para el clínico. Por eso, es mejor una descripción detallada de los hallazgos más que encasillarse en una clasificación<sup>34</sup>.

Los hallazgos histológicos en los diferentes estadios Marsh, son compatibles con la enfermedad, pero ninguno es específico. De ahí la importancia del estudio serológico y del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clínica), para reforzar el diagnóstico y dar seguimiento en cuanto a la clínica y resolución de las lesiones histológicas, posterior a haber iniciado la dieta libre de gluten (DLG). Esta recuperación a nivel de las vellosidades intestinales es lenta, por lo que se recomienda realizar la biopsia de seguimiento posterior a 18-24 meses, una vez iniciada la DLG<sup>15</sup>.

A la clásica clasificación de Marsh le han seguido la de Oberhuber (1999)<sup>35</sup> y la de Corazza (2007), ésta última más simple y con mejor reproducibilidad<sup>36</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación histopatológica de Marsh, Marsh Modificada Oberhuber y Corazza<sup>40</sup>. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. 2013<sup>38</sup>.

			Marsh	Oberhuber	Corazza
Aumento de linfocitos intraepiteliales	Hiperplasia de las criptas	Atrofia vellositaria			
No	No	No	0	Tipo 0	
Si	No	No	1	Tipo 1	Grado A
Si	Si	No	2	Tipo 2	
Si	Si	Si, parcial	3	Tipo 3a	Grado B1
Si	Si	Si, subtotal		Tipo 3b	R V:C <3:1
Si	Si	Si, total		Tipo 3c	Grado B2 Sin vellosidades detectables

El control histológico post-tratamiento no es necesario siempre y cuando las características de la biopsia inicial sean típicas y el paciente haya presentado una respuesta clínica adecuada a la terapia, pero puede ser útil en los casos en que se ha sospechado de enfermedad celíaca con serología negativa<sup>37-38</sup>. En niños se ha propuesto recientemente un método diagnóstico de tres criterios (síntomas, serología y tipificación HLA) sin necesidad de biopsia<sup>39</sup>.

El incremento de LIE (>25 por cada 100 enterocitos), conocido como duodenitis linfocítica, puede encontrarse en 5,4% de la población<sup>40</sup> y puede obedecer a causas infecciosas, farmacológicas o inflamatorias<sup>41</sup>. Por lo tanto, la histología Marsh 1 no debe considerarse inicialmente como enfermedad celíaca.

Ninguna de estas anomalías histológicas es patognomónica de la EC, pues existen muchos diagnósticos diferenciales<sup>42-45</sup> (tabla 3). Recientemente, la enteropatía inducida por olmesartán debe agregarse a la lista de atrofia duodenal<sup>46,47</sup>.

**Tabla 3.** Causas de enteropatías con infiltración linfocítica o atrofia vellositaria (Arguedas *et al.* 2016)<sup>48</sup>.

Infiltración Linfocítica	Atrofia Vellositaria
Infección por H pylori, Lesión por AINE, linfoma intestinal, parasitosis por Giardia Lamblia, enfermedad de Crohn, enteropatía del sida, sobrecrecimiento bacteriano, enteritis linfocítica, enfermedad de Whipple, hipo o agammaglobulinemia, amiloidosis, linfagiectasia intestinal, enteritis por radiación, hipertiroidismo, gastroenteritis infecciosa, antiinflamatorios no esteroideos.	Esprue tropical, enteropatía autoinmune, linfoma intestinal, parasitosis por Giardia Lamblia, intolerancia alimentaria en niños (proteínas en la leche de vaca), enfermedad de injerto contra huésped, isquemia crónica del intestino delgado, déficit de IgA, especialmente si se asocia a sobrecrecimiento bacteriano, antagonistas de receptores de angiotensina II (olmesartán).

**Elaboración del informe anatomopatológico:**

El informe anatomopatológico siempre debe incluir estos criterios (Figura 3): la orientación de la biopsia, el estado de las microvellosidades (normales o atrofiadas y el grado de atrofia), la elongación de las glándulas submucosas, la relación vellosidad/cripta submucosa y el número de linfocitos intraepiteliales<sup>49-51</sup>. Se informa de 13 a 46% de errores diagnósticos (subdiagnóstico o sobrediagnóstico) por mala interpretación anatomopatológica<sup>52</sup>. Por eso es importante la correlación clinicopatológica.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:**

- Número de fragmentos:**
- Orientación de los fragmentos:**
- Estado de las microvellosidades:**
  - Normales
  - Atróficas:
    - Parcial ( )
    - Subtotal ( )
    - Total ( )
- Elongación de las glándulas submucosas:** Si ( ) No ( )
- Relación vellosidad/cripta submucosa:**  
(Hiperplasia de las criptas): Si ( ) No ( )
- Número de linfocitos intraepiteliales**  
(duodenitis linfocítica): Si ( ) No ( )
- Cambios epiteliales**  
(incluyendo anomalías estructurales en las células epiteliales)
- Contenido celular en la lámina propia:**  
linfocitos ( ) células plasmáticas ( ), eosinófilos ( ), neutrófilos ( )

**Figura 3.-** Características histológicas que debe contener el informe descriptivo de las biopsias intestinales en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca.

Si la duración de la dieta libre de gluten ha sido breve (menor a 1 mes), la serología y la histología pueden mantenerse anormales en la mayoría de pacientes y por tanto en este periodo se podría aun tomar la biopsia inicial diagnóstica, sin embargo, la conversión o normalización de estos, una vez iniciada la dieta libre de gluten, varía de un paciente a otro y algunos pueden revertir o normalizar rápidamente los hallazgos histológicos y serológicos, por lo que una biopsia sin hallazgos no excluye la enfermedad celíaca de forma definitiva, y es acá donde es importante apoyarse en el estudio genético<sup>15,19</sup>.

Dentro de los hallazgos histológicos más característicos que se observan bajo microscopía de luz de los pacientes que están siguiendo una dieta que contiene gluten<sup>8</sup>:

- **Vellosidades truncas o atróficas:** La evaluación de la atrofia de las vellosidades se debe hacer solamente en cortes histológicos bien orientados. Estos cambios pueden ser focales, por lo que, si no se analizan suficientes fragmentos, el resultado puede ser un falso negativo. Si los fragmentos recibidos son escasos (menos de 4), se pueden hacer nuevos cortes, que podrían demostrar áreas con alteraciones. Es

importante destacar que la fiabilidad diagnóstica es importante, porque una baja puede significar un número importante de casos mal clasificados<sup>14</sup>. La atrofia de las vellosidades ha sido considerada como una de las alteraciones más características para el diagnóstico de enfermedad celíaca, pero, para hablar de atrofia debemos encontrar al menos 4 vellosidades alteradas<sup>53</sup>.

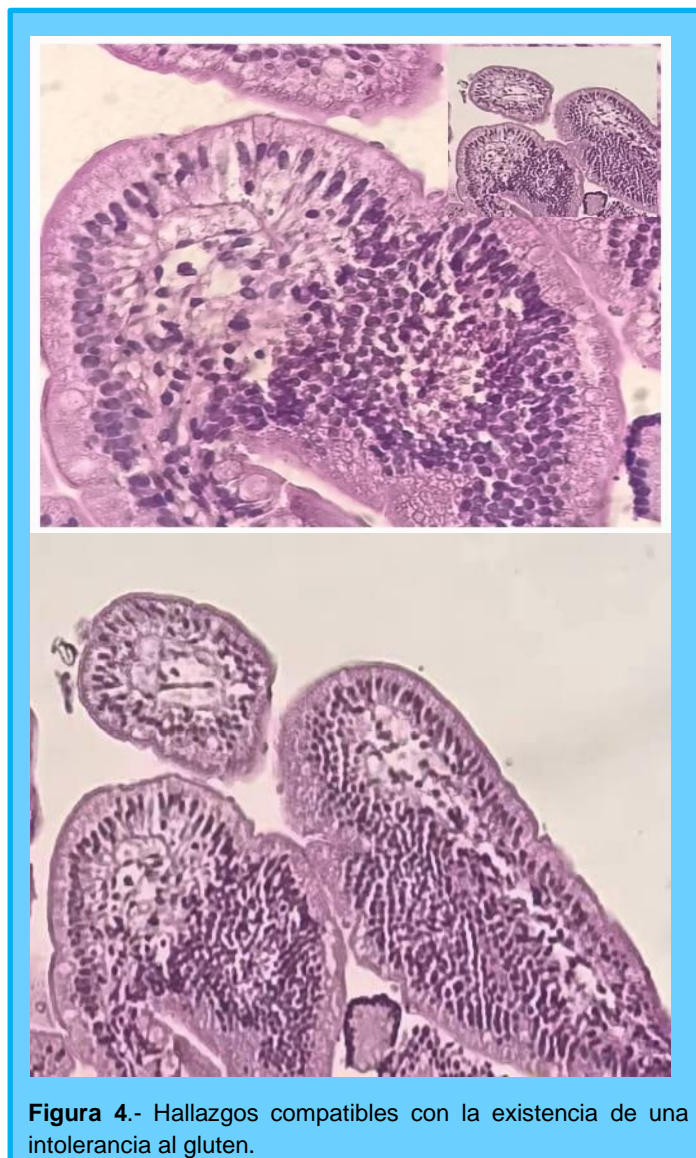
Sin embargo, el patólogo debe tener en cuenta que existen también otras enfermedades para incluir dentro del diagnóstico diferencial, que pueden presentar atrofia de diversos grados<sup>48</sup> (Tabla 3).

- **Hiperplasia de las criptas:** La hiperplasia de las criptas produce su elongación, un proceso que inicialmente precede a la atrofia de las vellosidades. Este es un cambio secundario a la pérdida de enterocitos en la superficie de las vellosidades, como expresión de la lesión inmunológica generada por la enfermedad celíaca. Las criptas contienen células capaces de renovar enterocitos y es común observar la presencia de una importante actividad mitótica a dicho nivel, lo que en condiciones normales es poco frecuente, pero no es un indicador fiable de hiperplasia de las criptas<sup>54</sup>.

- **Infiltración de mononucleares en la lámina propia:**
- **Cambios epiteliales, incluyendo anomalías estructurales en las células epiteliales:**

- **Infiltración intraepitelial de linfocitos:** El recuento de linfocitos intraepiteliales en la rutina diaria puede ser poco práctico, ya que implica contar entre 300 a 500 enterocitos. Se debe hacer en vellosidades muy bien orientadas, excluyendo las criptas de la base. De acuerdo con la experiencia, una vellosidad duodenal de altura media, contiene entre 90 a 110 enterocitos, por lo que, al analizar de 3 a 5 vellosidades, se puede obviar el recuento total de los enterocitos y contar solamente los linfocitos intraepiteliales. El patrón de distribución de densidad normal de los linfocitos en las vellosidades es mayor hacia la base y va decreciendo conforme alcanza el extremo luminal<sup>55</sup>.

Se ha propuesto en la literatura reciente, una manera más práctica para realizar el tamizado de enfermedad celíaca en biopsias de intestino delgado, en la cual se hace un recuento de los linfocitos intraepiteliales en cinco puntas de vellosidades bien orientadas, las cuales tienen *alrededor* de 20 enterocitos cada una. El promedio normal de linfocitos intraepiteliales con el método del recuento de las puntas de las vellosidades, es igual o menor a 5, por cada 20 enterocitos, mientras que un número superior a este, se considera sugestivo o compatible con la existencia de una intolerancia al gluten<sup>56, 57</sup> (Figura 4). Siempre se debe tener en cuenta, que hay una variedad de entidades que pueden dar también origen a un aumento del recuento de los linfocitos intraepiteliales, por lo que este cambio no se puede considerarse como un criterio diagnóstico exclusivo de la enfermedad celíaca, sino que se debe incluir dentro de una serie de diagnósticos diferenciales<sup>58</sup>.



**Figura 4.-** Hallazgos compatibles con la existencia de una intolerancia al gluten.

## Referencias

1. Sleisenger And Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Editorial Panamericana. 7ma edición. 2006. 92:1935-1962.
2. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology*. 1998;115(1):211-6.
3. Ludvigsson J, Leffler D, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. *Gut* 2013 Jan;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
4. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease— active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–1.
5. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S74–S78.
6. Bain Julio, Fried Michael, Corazza Gino et al. Enfermedad Celíaca. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2012. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclcfindmkaj/https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-spanish-2013.pdf
7. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes celíacos. *Rev Esp Enf Dig* 2007; 99: 446-50.
8. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad celíaca. En [http://www.intramed.net/userfiles/file/enfermedad\\_celiaca.pdf](http://www.intramed.net/userfiles/file/enfermedad_celiaca.pdf) (Revisado en línea el 06 de julio de 2011).
9. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-72.
10. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54. Guías Mundiales de la WGO (versión larga) 17 © World Gastroenterology Organization, 2012
11. Díaz Solángel, Dib Jr Jacobo. Enfermedad celíaca. *Gen* 2008; 62(3).
12. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
13. Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. Small intestinal biopsy. *Hum Pathol*. 1975; 6: 157- 217. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(75\)80176-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(75)80176-6) 216)
14. Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. En Rodrigo L y Pena AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: Omnia Science; 2013. p. 203-218
15. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio
16. Canario de la Salud (SESCS). España, 2018. [http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/201805/SESCS\\_2018\\_Protocolo\\_diag\\_precoz\\_EC.pdf](http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/201805/SESCS_2018_Protocolo_diag_precoz_EC.pdf) Ministerio de Sanidad y Consumo España Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, Madrid
17. José Alfredo Murillo Saviano William Piedra Carvajal Daniela Sequeira Calderón Ellen Sylvie Sánchez Más Daniel Sandoval Loría. Generalidades de Enfermedad Celíaca y abordaje diagnóstico. TEMA 9 -2019. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD. 2019; 9(2): 64-69. ISSN-2215 2741.
18. Brizuela LO, Villadóniga RC, Santisteban SHN, et al. Enfermedad celíaca en el adulto. Un reto en el nuevo milenio. *Mul Med* 2020;24(4):949-968.
19. Rubio A, Hill I, Ciarán K, Calderwood A Murray J. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676; doi:10.1038/ajg.2013.79. <https://gi.org/guideline/diagnosis-and-management-of-celiac-disease>,
20. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterol*. 2006; 131: 1977-80.
21. Wolf J Petroff D Richter T, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease without Biopsy. *Gastroenterology* 2017; 153:410–419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461188>.
22. Mangiavillano B, Parma B, Brambillasca MF, Albarello L, Barera G, Mariani A et al. Diagnostic bulb biopsies in celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 388-9.
23. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RPL, Barbera C et al. Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease: A multicenter Study. *J Ped Gastroenterol and Nutr*. 2008; 47:618-22)
24. Isabel Frahm. Cómo manejar las muestras anatomopatológicas para obtener buenos resultados (histológicos, inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos). E d i t o r i a l. Revista Argentina de Mastología 2017; 36 (30).
25. Babbín BA, Crawford K, Sitaraman SV. Malabsorption work-up: utility of small bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1193-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.022>
26. Brenes F. Observación personal.
27. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.
28. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
29. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillire's Clinical Gastroenterology* 1995; 2: 273-293-

30. Cerf-Bensussan N, Cerf M, Grand G. Gut intraepithelial lymphocytes and gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterology* 1993; 9: 953-961.
31. Russell GJ, Winter HS, Fox VL, Bhan AK. Lymphocytes bearing the gamma-delta T receptor in normal human intestine and celiac disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 690-694.
32. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):826-36.
33. Srivastava A. Oberhuber versus Marsh: much ado about nothing? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(4):244-6.
34. Ensari A. Coeliac disease: to classify or not to classify - that is the question! *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(2):73-4. doi: 10.1043/1543-2165-134.6.826-
35. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368-72.
36. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 838-43.
37. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-94.
38. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
39. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
40. Walker M, Murray J, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-9.
41. Aziz I, Evans K, Hopper A, Smillie D, Sanders D. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392-7.
42. Moscoso JF, Quera PR. Update on celiac disease. *Rev Med Chil*. 2016;144(2):211-21. doi: 10.4067/S0034-98872016000200010
43. Srivastava A. Oberhuber versus Marsh: much ado about nothing? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(4):244-6.
44. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-86. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.044.
45. Stoven SA, Choung RS, Rubio-Tapia A, Absah I, Lam-Himlin DM, Harris LA, Ngamruengphong S, Vazquez Roque MI, Wu TT, Murray JA. Analysis of biopsies from duodenal bulbs of all endoscopy patients increases detection of abnormalities but has a minimal effect on diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1582-1588. doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.026.
46. Campos Ruiz A, Urtasun Arlegui L, Marra-López Valenciano C. Sprue-like enteropathy linked to olmesartan. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(5):292-3. doi: 10.17235/reed.2016.4140/2015.
47. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: know your enemy. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(7):891. doi: 10.3109/00365521.2016.1153139.
48. Arguedas Lázaro Y, Santolaria Piedralita S. Enfermedad celíaca. *Medicine*. 2016;12(4):168-77. doi: 10.1016/j.med.2016.02.010
49. Husby S, Koletzko S, Karponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Miiki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
50. Marsh MN. Coeliac disease, mucosal change and IEL: doing what counts the best. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016;9(1):1-5.
51. Biagi F, Vattiato C, Burrone M, Schieppati A, Agazzi S, Maiarano G, Luinetti O, Alvisi C, Klersy C, Corazza GR. Is a detailed grading of villous atrophy necessary for the diagnosis of enteropathy? *J Clin Pathol* 2016;69(12):1051-1054. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203711.
52. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015 May; 148(6):1175-86. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.044
53. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11: 1185-94. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
54. Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116: 63-71. <http://dx.doi.org/10.1309/5PRJ-CM0U-6KLD-6KCM>
55. Goldstein NS. Proximal small-bowel mucosal villous intraepithelial lymphocytes. *Histopathol*. 2004; 44: 199-205. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01775.x>
56. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S, Maki M, Partanen J et al. Villous intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39: 428-33. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520310008773>
57. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, Klersy C, Zambelli C, Villanacci V et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip:

do they indicate potential coeliac disease? J Clin Pathol. 2004; 57: 835-9.<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.013607>

58. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 1020-5.