

Capítulo 10

La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica

Fernando Brenes-Pino,¹ Adelita Herrera²

¹ Hospital CIMA San José. Laboratorio CENPAT, San José, Costa Rica.

² Unidad de Diagnóstico Molecular, Laboratorios Sáenz Renauld, San José, Costa Rica.

ferbrenes@gmail.com, adelitaherrerae@gmail.com

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.169>

Referenciar este capítulo

Brenes-Pino F, Herrera A. *La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 203-218.

Resumen

La enfermedad celíaca es un proceso autoinmune que cursa con diversas alteraciones histopatológicas del intestino delgado que son un pivote fundamental para el diagnóstico de la enfermedad. La alteración principal es la infiltración por linfocitos intraepiteliales de la mucosa duodenal, con o sin atrofia de las vellosidades. El número de biopsias tomadas debe ser adecuado, al menos seis, porque es una enfermedad en la cual a menudo las lesiones histológicas intestinales no son uniformes. La enfermedad puede presentar sólo mínimas alteraciones en conjunto con el infiltrado linfocítico intraepitelial, que pueden ser compartidas con otras entidades. Se recomienda el uso del sistema simplificado de gradación de la enfermedad celíaca de Corazza-Villanizzi, ya que se ha demostrado una mejor correlación cuando se analiza entre varios patólogos.

Se presentan los resultados preliminares de estudios de enfermedad celíaca en Costa Rica de 258 pacientes con duodenitis linfocítica con atrofia, correspondiendo a 108 del sexo masculino y 150 del sexo femenino. La edad promedio fue de 48.3 años, con un rango entre los 16 y 90 años. Además, en 35 pacientes se hicieron estudios de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, los cuales demostraron positividad en 11 casos de HLA-DQ2, 7 de HLA-DQ8 y 3 de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Quince fueron negativos, pero mostraron duodenitis linfocítica, los cuales deben estudiarse más a fondo.

Abstract

Celiac disease is an autoimmune disease with diverse histopathological changes of the small intestine they are fundamental for the diagnosis of the disease. The main changes are intraepithelial lymphocytic infiltration of the intestinal mucosa, with or without villous atrophy. The number of biopsies has to be adequate, at least six, because often the histopathological abnormalities have a patchy distribution. The disease may present only minimal alterations along with the intraepithelial lymphocytic infiltrate, which can be shared with other non-celiac entities. We recommend the use of the Corazza-Villanizzi classification because it has demonstrated a better correlation among pathologists.

We present the results of 258 (108 male and 150 female) patients with celiac disease in Costa Rica with lymphocytic duodenitis with villous atrophy. Mean age was 48.3 years, ranging between 16 and 90 years. Furthermore, in 35 patients, HLA-DQ2 and HLA-DQ8 genotyping was performed 11 cases were positive for HLA-DQ2, 7 for HLA-DQ8, and 3 for HLA-DQ2 and HLA-DQ8. 15 cases were negative, but had only lymphocytic duodenitis, which should be studied further and currently are being followed-up.

1. Introducción

La interpretación de las biopsias para el diagnóstico de enfermedad celíaca ha evolucionado con el conocimiento de marcadores genéticos y serológicos fiables. Un diagnóstico correcto y oportuno de enfermedad celíaca es necesario para iniciar una dieta libre de gluten y reducir el riesgo de aparición de complicaciones crónicas.

Las pruebas serológicas son útiles para detectar la intolerancia al gluten, e incluyen anticuerpos IgA anti transglutaminasa tisular, anticuerpos IgA anti endomisio, anticuerpos IgA e IgG anti gliadina y anticuerpos IgA anti reticulina. De todos estos, los dos primeros tienen sensibilidad y especificidad óptimas, con un alto valor predictivo positivo.¹ Sin embargo, se ha observado que hasta un 5-15% de todos los pacientes con enfermedad celíaca pueden presentar valores normales y hasta en un 30%, en los casos con cambios leves de la mucosa.²⁻⁴ Asociado a que entre un 20-50% de los pacientes no presentan claros síntomas de malabsorción,⁵ las biopsias del duodeno y yeyuno continúan siendo por el momento, “el patrón oro” necesario para poder confirmar el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Las alteraciones histopatológicas clásicas de la mucosa del intestino delgado, tales como el aplanamiento de las vellosidades, fueron descritas originalmente por Paulley en 1954, en muestras obtenidas quirúrgicamente.⁶ Esta atrofia de las vellosidades fue considerada durante muchos años como el cambio principal para hacer el diagnóstico de enfermedad celíaca. Posteriormente, el reconocimiento de alteraciones más leves, fue importante para entender las características histológicas de la enfermedad, especialmente tanto el infiltrado inflamatorio intraepitelial, como en la lámina propia.⁷ Por estas razones, Marsh clasificó los patrones histológicos a partir del daño de la mucosa del intestino delgado.⁸ Estos cambios, que representan estados progresivos, incluyeron la infiltración linfocitaria intraepitelial aumentada, inclusive en una mucosa intestinal sin atrofia, siguiendo con los diferentes grados de atrofia en cuatro categorías (1 a 4). En conjunto con el aumento de la inflamación en la lámina propia y una alteración progresiva de la mucosa. Estos fueron modificados por Oberhuber en 1999,⁸ quien a su vez dividió la lesión tipo 3, en tres subgrupos, basados en la severidad de la atrofia, eliminando el tipo 4. El tipo 3A corresponde a una atrofia vellositaria de grado leve a moderada; el tipo 3B con una atrofia moderada o subtotal y el tipo 3C con una mucosa totalmente plana. Esta clasificación está siendo actualmente empleada de forma rutinaria por muchos patólogos.

2. Localización y cantidad de las biopsias

Las biopsias del intestino delgado han aumentado en forma importante en los últimos años, principalmente porque los clínicos son conscientes de la existencia de formas menos severas de la enfermedad celíaca, al igual que han aumentado los procedimientos endoscópicos del tracto gastrointestinal superior. Los nuevos endoscopios permiten una visión más detallada de las vellosidades; sin embargo, en la mayor parte de los pacientes, si no existe una atrofia muy marcada, los cambios no son visibles. La característica de la atrofia vellositaria “parcheada” ha sido debatida en la literatura, en relación con el número de muestras obtenidas y los lugares duodenales óptimos para la toma de las biopsias.⁹⁻¹² La Asociación Norteamericana de Gastroenterología (AGA) hizo la recomendación de tomar al menos 6 biopsias de la segunda

porción duodenal o más distal, con el fin de hacer el estudio de enfermedad celíaca.¹² En la rutina diaria, se sugiere que se deben tomar un total de 6 biopsias, con 4 biopsias procedentes del duodeno distal y 2 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.^{10,13}

3. Mucosa de intestino delgado normal

La mucosa del intestino delgado debe ser valorada en base en la morfología normal, la cual debe ser conocida por el patólogo que vaya a diagnosticar las biopsias de este órgano. Las vellosidades 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 ésta, la biopsia no puede considerarse como suficiente para valoración. 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.¹⁴

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.

La orientación de las muestras de biopsias es fundamental para poder llevar a cabo una adecuada interpretación y análisis. Algunos autores han sugerido que se coloquen las biopsias sobre medios de soporte, tales como papel filtro, con el fin de que se logre una adecuada orientación vertical.¹⁵ En los laboratorios de patología, los patólogos deben concientizar y educar a los técnicos sobre la importancia de la orientación de las biopsias, con el fin de obtener una evaluación adecuada. Se debe utilizar de forma rutinaria la lupa para la inclusión de las biopsias gastrointestinales porque ayuda a identificar la base de las biopsias por la presencia de puntos oscuros, que corresponden a los vasos sanguíneos cortados de través, durante el proceso de la toma de muestras. Ello ayuda al técnico para orientar la biopsia en la inclusión de parafina de forma vertical.¹⁶

El volumen de la criptas también define la existencia de lesión, porque lo normal es que no sobrepasen dos glándulas de espesor, por lo que cualquier aumento debe ser considerado como anormal y por ello deben evaluarse las vellosidades en todos sus aspectos con mucho cuidado. Su aumento implica un alargamiento de las criptas de Lieberkühn, dentro de un proceso evolutivo que generalmente precede a la aparición de la atrofia de las vellosidades.

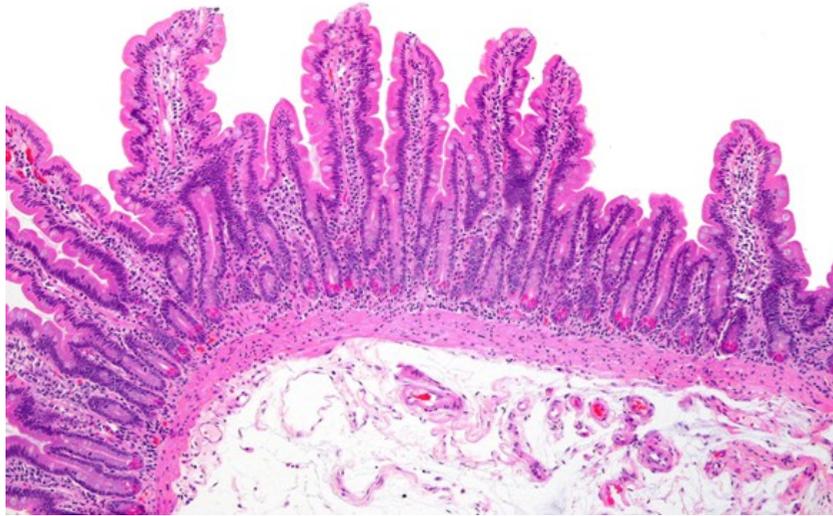


Figura 1. Mucosa duodenal normal bien orientada con adecuada proporción 3:1 – 4:1 entre las vellosidades y las criptas, con linfocitos intraepiteliales que muestran el patrón de disminución progresiva hacia la parte apical.

Los enterocitos que revisten las vellosidades presentan citoplasma ligeramente eosinófilo, de aspecto homogéneo. Especialmente deben valorarse los enterocitos que se encuentran en el tercio superior, porque si hay lesión inmunológica, el citoplasma tiende a presentar vacuolas.

A nivel de la lámina propia, el infiltrado inflamatorio normal es leve, incluyendo linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos, sobre un fondo en donde todavía se observan zonas claras, sin inflamación, que abarca aproximadamente el tercio inferior del espacio de la lámina propia.¹⁷ Si el infiltrado inflamatorio aumenta, estas zonas claras tienden a desaparecer y la lámina propia se llena de células inflamatorias. Ocasionalmente se pueden observar neutrófilos, lo que se ha descrito en relación con la existencia de actividad en el proceso inflamatorio de la enfermedad.¹⁸

4. Alteraciones histológicas de la enfermedad celíaca

La sintomatología de la enfermedad celíaca se piensa que está relacionada más con la extensión del intestino afectado que con la intensidad de la lesión.¹⁹ También la severidad de la lesión es mayor a nivel del intestino delgado proximal que en el distal; sin embargo, en muchas ocasiones los pacientes en estudio por diarrea son sometidos a colonoscopia inicialmente, por lo que es frecuente que se tomen biopsias del íleon terminal para descartar la posible existencia de una enfermedad celíaca. El patólogo tiene que estar atento a la presencia de alteraciones de la mucosa del íleon terminal, porque en la literatura se ha descrito que son leves, pero cambios

tales como encontrar un aumento de linfocitos intraepiteliales puede ser un signo importante para sospechar la presencia de una enfermedad celíaca asociada.²⁰⁻²¹

Las alteraciones morfológicas a evaluar son anormalidades de la arquitectura, tales como el acortamiento de las vellosidades, la hiperplasia de las criptas, la presencia aumentada de linfocitos intraepiteliales y la expansión del infiltrado inflamatorio de la lámina propia. Sin embargo, estas características tanto en forma individual como combinada pueden ser inespecíficas.

5. Infiltrado linfocítico intraepitelial

La enfermedad celíaca es un proceso de origen inmunológico, por lo tanto los linfocitos intraepiteliales son los responsables de la lesión epitelial. Este es el primer cambio y el más sensible indicador de los efectos del gluten sobre la mucosa del intestino delgado y son linfocitos de tipo T, principalmente citotóxicos.²² Por otro lado, la lámina propia también va a responder inmunológicamente y se observa un importante aumento de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

El recuento de linfocitos intraepiteliales mayor de 40 por cada 100 enterocitos, se consideró habitualmente como anormal. Con el paso de los años, este valor de corte ha sido variado con una reducción de dicho umbral, hasta considerarse en la actualidad que lo normal debe ser de 20 linfocitos intraepiteliales por cada 100 enterocitos; o sea, una proporción de un linfocito por cada 5 enterocitos.²³ Una de las razones por las que esto ha ocurrido, es que se ha cambiado progresivamente el lugar de toma de las biopsias, observándose que la mucosa yeyunal normal tiene un recuento de linfocitos intraepiteliales mayor que la mucosa duodenal. Cuando se realiza una inmunohistoquímica específica anti-linfocitos CD3, por su mayor sensibilidad que la observada con Hematoxilina-Eosina, se debe considerar un límite de 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 enterocitos.²³ La inmunohistoquímica no debe ser usada de rutina en la evaluación de las biopsias para estudio por enfermedad celíaca, sino que se debe insistir que el patólogo analice la mayor cantidad de biopsias duodenales posibles para familiarizarse con el número normal de linfocitos intraepiteliales. No se debe aumentar el costo de la evaluación de las biopsias en enfermedad celíaca, ni tampoco comprometer el tiempo del patólogo, ni retardar el diagnóstico con esta técnica, sino que sería más aconsejable buscar una segunda opinión o recomendar una prueba serológica.

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 (Figura 1).¹⁹

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 (Figura 2). 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 éste, se considera sugestivo o compatible con la existencia de una intolerancia al gluten.^{24,25} 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.

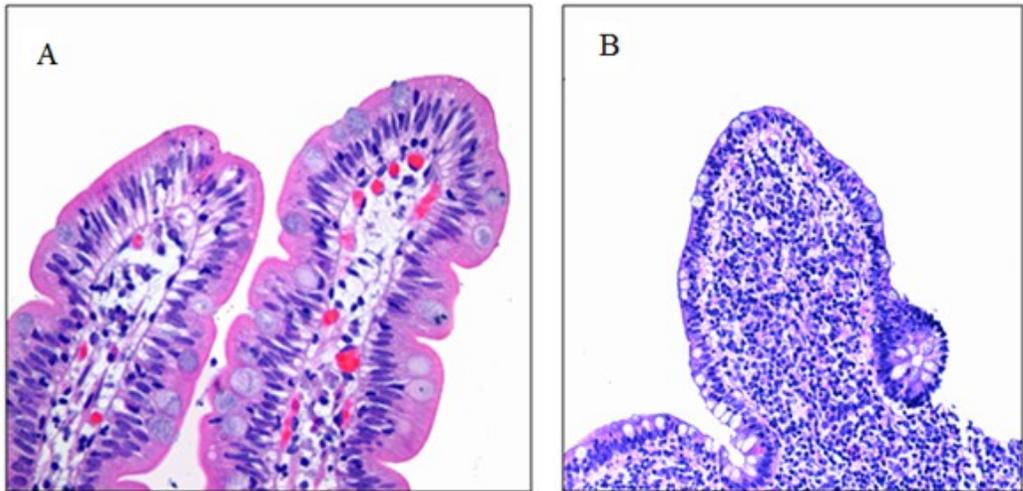


Figura 2. A. Las vellosidades terminan en forma afilada o en punta, con presencia de linfocitos intraepiteliales menor de 5 (Hematoxilina-Eosina, x400). B. La vellosidad presenta un aumento importante de linfocitos intraepiteliales, mayor de 5 (Hematoxilina-Eosina, x400).

Además de la enfermedad celíaca, hay un conjunto de alteraciones que tienen una morfología similar a la enfermedad celíaca temprana, que incluyen arquitectura vellositaria normal, con aumento de linfocitos intraepiteliales (mayor de 5 por cada 20 enterocitos). Estas condiciones se describen a continuación (Tabla 1).²⁶

- Sensibilidad al gluten
- Hipersensibilidad a alimentos sin gluten: Proteína de la leche de vaca, arroz, pollo, pescado, otros cereales, etc.
- Infecciones: *Helicobacter pylori*, giardiasis y criptosporidiosis
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Medicamentos: anti inflamatorios no esteroideos (AINE)
- Deficiencias inmunológicas: Inmunodeficiencia común variable, deficiencia de IgA
- Alteraciones inmunológicas: Tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Tabla 1. Causas de linfocitosis intraepitelial del intestino delgado con arquitectura vellositaria normal (Brown, 2006).²⁶

Entre ellas se incluyen la hipersensibilidad a diversos alimentos, entre los que destacan las proteínas de la leche, del arroz, pollo, pescado, otros cereales, etc. Además la presencia de infecciones como por ejemplo el *Helicobacter pylori*, la giardiasis y la criptosporidiosis. La giardiasis produce además, un importante aumento de inflamación mononuclear a nivel de la lámina propia, que incluye la presencia de folículos linfoides, que son relativamente escasos en la enfermedad celíaca. Así como el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, secundario a diversas enteritis virales o bacterianas.

Un aspecto importante es la lesión entérica relacionada con la toxicidad de diversos medicamentos tales como los anti inflamatorios no esteroideos (AINE), confirmada ya que al suspender el medicamento, los síntomas y las características histológicas se normalizan. Las deficiencias inmunológicas tales como la inmunodeficiencia común variable (IDCV), donde se aprecia una mínima presencia o completa ausencia de células plasmáticas a nivel de la lámina propia, lo cual se puede corroborar con inmunohistoquímica. Otras alteraciones inmunológicas como la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). La enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI), también puede causar duodenitis linfocítica, especialmente en casos con enfermedad de Crohn.

6. Atrofia de las vellosidades

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.

La atrofia de las vellosidades ha sido considerada como una de las alteraciones más características para el diagnóstico de enfermedad celíaca.⁸ 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, las cuales se detallan a continuación (Tabla 2).

- Enteropatía autoinmune
- Enfermedad de inclusión de microvellosidades
- Esprúe tropical
- Esprúe colagenoso
- Radioquimioterapia
- Enfermedad de injerto versus huésped
- Deficiencias nutricionales
- Pancreatitis crónica
- Enteropatía inducida por linfoma de células T

Tabla 2. Causas de atrofia y aplanamiento de las vellosidades (Ensari, 2010).³³

7. 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.⁷

8. Clasificación Histológica de la Enfermedad celíaca

En 1992 Marsh diseñó un sistema de graduación para clasificar los cambios morfológicos secundarios a la enteropatía por sensibilidad al gluten, el cual fue modificado por Oberhauer posteriormente, en 1999.⁸ Este sistema integró la fisiopatología de la enfermedad celíaca con las alteraciones histológicas, graduando la presencia de las alteraciones inmunológicas en conjunto con los cambios arquitecturales de la mucosa (Tabla 3).

Clasificación Marsh-Oberhuber		Clasificación Corazza-Villanacci	
Tipo 1	Vellosidad y arquitectura de cripta normal con ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado A	Sin atrofia, con arquitectura vellositaria normal con o sin hiperplasia críptica y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 2	Arquitectura de vellosidad normal, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos		
Tipo 3a	Atrofia parcial de vellosidad con proporción de cripta/vellosidad $< 3:1$ o $2:1$, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado B1	Atrófica con proporción vellosidad/cripta $< 3:1$, $2:1$ o $1:1$, vellosidad todavía detectable y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 3b	Atrofia de vellosidad subtotal con proporción vellosidad/cripta $< 1:1$, hiperplasia de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos		
Tipo 3c	Total atrofia de vellosidad (mucosa plana) con hiperplasia marcada de cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos	Grado B2	Mucosa atrófica y completamente plana, vellosidades no son observables y ≥ 25 LIEs/100 enterocitos
Tipo 4	Lesión atrófica hipoplásica (mucosa plana) con sólo unas pocas criptas y conteo de LIEs cercano a lo normal	Eliminada	

Tabla 3. Comparación de la clasificaciones histopatológicas de los cambios de la mucosa asociados con la enfermedad celíaca (Bao, 2012).³⁴

Sin embargo, ambas clasificaciones han tenido el problema de que las alteraciones de la mucosa tipo 1 y 2, frecuentemente no son reconocidas y en los subtipos 3, existe una gran variabilidad entre observadores, aún entre expertos patólogos gastrointestinales.²⁷ Por ello, en 2005 Corazza

y Villanaci, propusieron una clasificación simplificada con el fin de reducir la posibilidad de desacuerdo al evaluar las biopsias de enfermedad celíaca.²⁸ Su propuesta fue reducir las cinco categorías originales de la clasificación Marsh-Oberhauer a tres (Tabla 3). Ello incluye simplemente 2 categorías: 1. Grado A, que comprende la lesión sin atrofia. 2. Grado B, que incluye la lesión atrófica (Figura 3). Las lesiones grado B, se subdividieron posteriormente en dos subtipos B1 y B2, dependientes de la presencia o ausencia de vellosidades. Esta clasificación se ha basado en que el reconocimiento de la lesión de Marsh-Oberhauer tipo 2 y las del tipo 3a y la 3b no son esenciales para el diagnóstico y seguimiento de enfermedad celíaca.²⁷

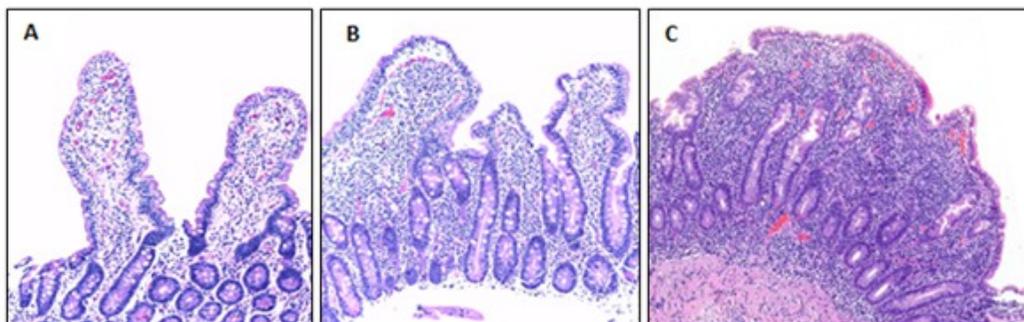


Figura 3. Grados diferentes de lesión duodenal A. Vellosidades de altura y proporción normal, con aumento del infiltrado linfocitario intraepitelial, correspondiente a Corazza-Villanacci Grado A (Marsh Tipo 2) (Hematoxilina-Eosina, x100). B. Vellosidades con moderada atrofia e infiltración linfocitaria intraepitelial difusa, correspondiente a Corazza-Villanacci Grado B1 (Marsh Tipo 3b) (Hematoxilina-Eosina, x100). C. Vellosidades con atrofia marcada con infiltración difusa por linfocitos intraepiteliales, Corazza-Villanacci Grado B2 (Marsh 3c) (Hematoxilina-Eosina, x100).

La simplificación de las clasificaciones histopatológicas ha demostrado que aumenta la concordancia entre los patólogos, como ha sucedido con la clasificación de las displasia en grados bajo y alto.²⁹

Cuando se comparó el grado de acuerdo diagnóstico o concordancia entre patólogos sobre la enfermedad celíaca, subió de 0.35 siguiendo la clasificación de Marsh-Oberhauer, a 0.55 con la nueva clasificación de Corazza y Villanacci.²⁷ Por lo tanto, se recomienda usarla, porque facilita la correcta interpretación de las lesiones histológicas y reduce la posibilidad de desacuerdo en la enteropatía por gluten, beneficiando de esta manera el diagnóstico y manejo de los pacientes.

9. Enfermedad celíaca en Costa Rica

Se presentan los resultados preliminares de estudios de Enfermedad celíaca en Costa Rica, del 2006 al 2012, en un Servicio de Endoscopia abierto en el Hospital CIMA y en Clínicas de Endoscopia privadas enviadas al Laboratorio de Patología. Las biopsias fueron remitidas con una solicitud en donde se indicaron los datos del paciente, que incluyeron edad y sexo, con datos clínicos que incluían estudio por diarrea crónica, enfermedad celíaca o dolor abdominal. Se buscaron los casos en la base de datos de los laboratorios con el diagnóstico de duodenitis linfocítica, para un total de 643 pacientes con sus biopsias. Las biopsias se tomaron del duodeno

y fueron analizadas por uno de los autores (F.B.), clasificándolas con el sistema de Corazza-Villanacci para definir los grados de atrofia.²⁷ Sin embargo, los resultados serológicos en Costa Rica de la anti-transglutaminasa en la práctica diaria han sido frecuentemente negativos, lo cual se demostró en un trabajo previo que utilizó un sistema de detección de anti-transglutaminasa tipo IgA e IgG. Debido a que no se tuvieron los resultados esperados, ya que sólo encontramos un 15% de positividad en biopsias con algún grado de atrofia.³⁰ se excluyeron del análisis en el presente trabajo preliminar.

Sólo se incluyeron aquellos pacientes con algún grado de atrofia de las vellosidades, incluyendo Corazza-Villanacci B1 y B2 y que respondieron al tratamiento con dieta sin gluten, los cuales fueron un total de 258 pacientes (Tabla 4).

Características	Número (%)
Edad promedio \pm DE (rango)	48.3 \pm 16.5 (16-90)
Sexo	
• Masculino	108 (41.9)
• Femenino	150 (58.4)
Estadaje de Corazza	
• B1	246 (95.3)
• B2	12 (4.7)
Promedio de Biopsias \pm DE (rango)	4.6 \pm 1.7 (2-14)

Tabla 4. Características de 258 pacientes con Enfermedad Celíaca en Costa Rica.

La edad promedio fue de 48.3 años, con ligero predominio del sexo femenino (58.4%) sobre el masculino (41.9%). La mayor parte de los pacientes correspondieron a grado B1 de la clasificación Corazza-Villanacci (atrofia leve a moderada) (95.3%), La atrofia severa (grado B2), sólo se observó en un pequeño grupo de 12 pacientes (4.7%).

Desde que se iniciaron los estudios endoscópicos del duodeno en Costa Rica, se hizo especial énfasis en la importancia del número de biopsias tomadas, lo cual se refleja en el promedio de fragmentos que fue de 4.6 por caso.

Respecto al número de casos diagnosticados durante el período observado, llama la atención que en los dos primeros años el número fue relativamente menor que en los años posteriores probablemente porque se tenía el concepto general de que la enfermedad celíaca no era frecuente en nuestro medio (Figura 4).

Aproximadamente un 50% de los casos clasificados como grado B1 eran menores de 50 años, mientras que los B2, un 67%, eran mayores de 50 años, lo cual es compatible con una enfermedad de mayor evolución. Sin embargo, estos datos se completarán cuando se analicen y se completen todos los estudios.(Figura 5)

En otro aspecto de estos pacientes, a un grupo de 36, se les determinó en sangre periférica y posterior extracción del ADN, el genotipo HLA-DQ2 y DQ8 con amplificación de los exones 2 de HLA-DQA1, HLA-DQB1 y HLA-DRB1, con el sistema CeliacStrip® de Operón (Zaragoza, España), de acuerdo a las instrucciones del fabricante, visualizándose los resultados en una hibridación en

membrana de nylon.³¹ Los casos descritos respondieron a la dieta sin gluten. En este grupo se tomaron en cuenta todas las biopsias del grupo original total, independientes del grado de si había presencia de atrofia o no. Correspondieron a 29 pacientes del sexo femenino (78.4%) y 8 del sexo masculino (21.6%), con una edad promedio de 46.2 (rango 18 a 79 años; DE 14.7 años). La mayor parte de los casos, 23, fueron menores de 50 años, un 64%. La clasificación de Corazza-Villanacci demostró 27 casos grado A y 9 casos grado B1, sin presentarse casos de atrofia severa.

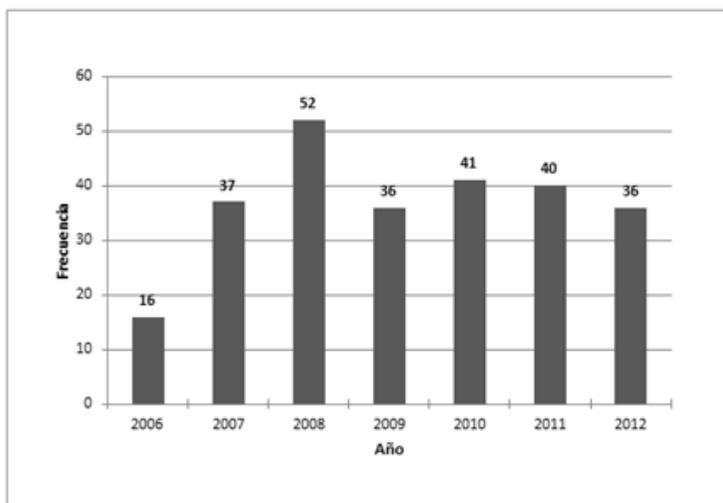


Figura 4. Distribución anual de los casos de Enfermedad Celíaca en Costa Rica, clasificados como Corazza-Villanacci B1 y B2.

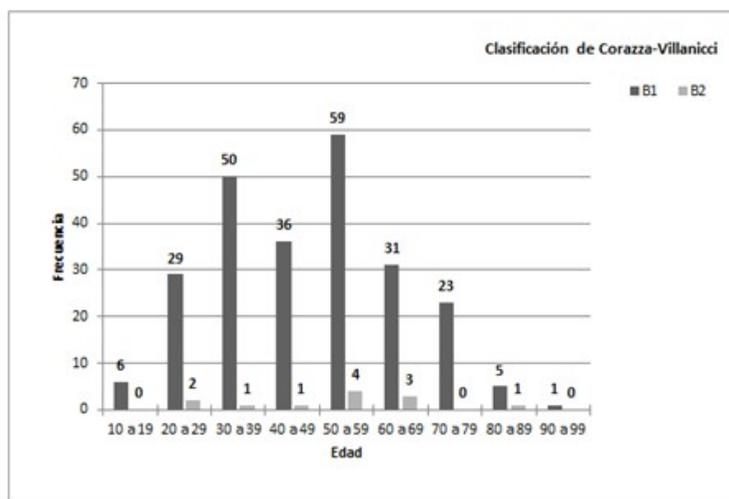


Figura 5. Distribución por edades de los casos de Enfermedad Celíaca en Costa Rica clasificados como Corazza-Villanacci B1 y B2.

De los 36 casos, 20 resultaron portadores de haplotipos de riesgo, distribuyéndose en 11 casos HLA-DQ2 (+), 7 casos HLA-DQ8 (*) y 3 casos simultáneos con HLA-DQ2 y HLA-DQ8 (+). Además,

15 casos fueron negativos para estos haplotipos; sin embargo, se requieren más estudios para completarlos.

La mayor parte de los casos correspondieron a biopsias sin atrofia de las vellosidades. Estos incluyeron los 11 casos negativos para haplotipos de riesgo, lo cual obligará a corroborar posteriormente si son enfermos celíacos o no (Tabla 5).³²

Determinación de HLA	Grado A	Grado B1
DQ2 +	8	3
DQ8 +	6	1
DQ2 + y DQ8 +	2	1
DQ2 – y DQ8 –	11	4

Tabla 5. HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en 36 pacientes con biopsias de duodeno clasificadas de acuerdo con Corazza-Villanacci en Costa Rica.

10. Conclusiones

La enfermedad celíaca es un proceso de origen inmunológico, que presenta alteraciones morfológicas muy variables a nivel del intestino delgado en individuos genéticamente susceptibles. La biopsia del intestino delgado todavía permanece como la regla de oro para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Las biopsias del intestino delgado pueden confirmar el diagnóstico cuando las valoraciones clínicas y serológicas son sugestivas de esta enfermedad, o sugerirla cuando los pacientes tienen presentaciones atípicas o subclínicas, o cuando la serología falla en apoyar el diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico, la evaluación histológica es un importante evaluador de la adherencia a la dieta sin gluten cuando la respuesta no es satisfactoria, así como para detectar complicaciones gastrointestinales que puedan suceder. El patólogo que analiza las biopsias debe estar pendiente de los posibles diagnósticos diferenciales de las alteraciones morfológicas, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad celíaca.

La experiencia del diagnóstico de enfermedad celíaca en Costa Rica, demuestra que los pacientes deben ser analizados de forma integral, por un equipo de profesionales que incluya gastroenterólogos con adecuado entrenamiento para la toma de biopsias del duodeno, en conjunto con patólogos que sepan interpretar los cambios a nivel tisular, ya que las biopsias podrían ser la primera llamada de atención para el estudio posterior del paciente. La serología de anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio son fundamentales en el abordaje del paciente y deben tener un adecuado control de calidad para que los resultados sean confiables. Por último, los estudios de HLA-DQ2 deben formar parte básica de las pruebas para diagnosticar la enfermedad celíaca; sin embargo, las características latinoamericanas no han sido estudiadas en su totalidad y es necesario buscar otros haplotipos que se puedan relacionar también con la aparición de la enfermedad.

Referencias

1. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W et al. *What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis.* *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 314-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.008>
2. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. *Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease.* *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:219–21. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200303000-00007>
3. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken JA. *Serologic Testing for Celiac Disease in the United States: Results of a Multilaboratory Comparison Study.* *Clin and Vac Immunol.* 2000; 7: 584-7. <http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.7.4.584-587.2000>
4. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. *Seronegative Celiac Disease: Increased Prevalence with Lesser Degrees of Villous Atrophy.* *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 546-50. <http://dx.doi.org/10.1023/B:DDAS.0000026296.02308.00>
5. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. *Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity.* *The American journal of gastroenterology.* 2009; 104: 1587-94. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.188>
6. Paulley JW. *Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies.* *BMJ.* 1954; 2(4900): 1318-21. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4900.1318>
7. 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>
8. 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>
9. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. *Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy.* *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 177-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40669.x>
10. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.06.014>
11. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. *How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease?* *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 1082-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2007.10.015>
12. AGA Institute. *AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease.* *Gastroenterol.* 2006; 131: 1977-80. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.003>
13. 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. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181677d6e>
14. 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)

15. Babbin 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>
16. Brenes F. Observación personal.
17. Serra S, Jani PA. *An approach to duodenal biopsies*. J Clin Pathol. 2006; 59: 1133-50.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2005.031260>
18. Hällgren R, Colombel JF, Dahl R, Fredens K, Kruse A, Jacobsen NO et al. *Neutrophil and eosinophil involvement of the small bowel in patients with celiac disease and Crohn's disease: Studies on the secretion rate and immunohistochemical localization of granulocyte granule constituents*. Am J Med. 1989; 86: 56-64.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90230-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(89)90230-1)
19. 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>
20. Hopper AD, Hurlstone DP, Leeds JS, McAlindon ME, Dube AK, Stephenson TJ et al. *The occurrence of terminal ileal histological abnormalities in patients with coeliac disease*. Dig Liver Dis. 2006; 38: 815-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.04.003>
21. Trecca A, Gaj F, Gagliardi G, Calcaterra R, Battista S, Silano M. *Role of magnified ileoscopy in the diagnosis of cases of coeliac disease with predominant abdominal symptoms*. Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 320-4.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520802538237>
22. Antonioli DA. *Celiac disease: a progress report*. Mod Pathol. 2003; 16: 342-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.MP.0000062997.16339.47>
23. Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. *Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited*. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 138-44.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520310007675>
24. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Mäki M, Partanen J et al. *Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 428-33. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520310008773>
25. 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>
26. 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.
27. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>
28. Corazza GR, Villanacci V. *Coeliac disease. Some considerations on the histological diagnosis*. J Clin Pathol. 2005; 58: 573-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.023978>
29. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K et al. *Gastric dysplasia: the Padova international classification*. Am J Surg Pathol. 24: 167-76.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200002000-00001>
30. Barahona R. *Utilidad de los anticuerpos Antitransglutaminasa y su relación con la Enfermedad Celíaca en pacientes del Hospital San Juan de Dios de enero del 2008 al 2010*. Sistema de Estudios de Posgrado, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José. Tesis, 2010.

31. Operon. Manual de usuario del CeliacStrip. Zaragoza, España; 2012.
32. Karelk K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L et al. *HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease*. Hum Immunol. 2003; 64: 469-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(03\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(03)00027-2)
33. Ensari A. *Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification*. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 826-36.
34. Bao F, Bhagat G. *Histopathology of celiac disease*. Gastrointest Endosc Clin North Am. 2012; 22: 679-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.001>