



UAI

Universidad Abierta Interamericana

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final

**Evidencia Histopatológica en Biopsias
Intestinales de Pacientes con Sospecha Clínica de
Enfermedad Celíaca en el Laboratorio de
Patología Clínica Quirúrgica de Rosario**

Alumno: Anatany Maria Lima Henriques

Tutor: Dr. Luis Hernán Chiesa

Rosario, 2023

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la inflamación y atrofia de las vellosidades (AV) en el intestino delgado, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos.

Objetivo: Describir la frecuencia de atrofia vellositaria (Marsh III) observada en biopsias intestinales de pacientes en estudio por probable enfermedad celíaca.

Materiales y Métodos: Estudio cuantitativo, descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Realizado en el Laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica, ubicado en 3 de febrero 1885 de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. Los datos fueron obtenidos a través de la base de datos del Laboratorio, en el cual los informes son numerados bajo un sistema de codificación del mismo laboratorio, que contemplan las variables referentes a la edad, género y descripción de la lesión según la clasificación de Marsh. Los datos obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel. Los mismos fueron tabulados para su presentación y su análisis. Se utilizaron medidas de resumen de tendencia central y dispersión, así como técnicas estadísticas descriptivas.

Resultados: Se analizaron 210 biopsias, de las cuales n=137 (65%) eran mujeres y n=73 (35%) fueron hombres, La edad media fue de 42.59 ± 16.54 años (mín. 4; máx. 88). El grupo etario con mayor frecuencia fue el de edades en 31 y 45 años con 64 pacientes (31%). En relación a la Clasificación de Marsh-Oberhuber, 192 pacientes (92%) presentaron mucosa normal (tipo 0), 2 pacientes (1%) tuvieron aumento del número de linfocitos intraepiteliales (tipo I) y 15 pacientes (7%) fueron diagnosticados con atrofia vellositaria (tipo III) de los cuales 5 eran parciales, 7 subtotales y 3 totales. Del total de pacientes diagnosticados con AV, el grupo etario con mayor frecuencia fue el de 31 a 45 años con el 27% de los pacientes, por otra parte, el 87% (n=13) era del sexo femenino y 13% (n=2) masculino.

Conclusión: La prevalencia de AV en la población estudiada fue del 7% con una mayor incidencia en el sexo femenino con proporción 2:1 sobre el masculino y con edades entre los 31 y los 45 años.

Palabras clave: enfermedad celiaca, atrofia vellositaria, biopsia intestinal, clasificación Marsh.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
ASPECTOS HISTÓRICOS SOBRE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	8
ETIOPATOGENIA.....	8
FACTORES GENÉTICOS.....	9
FACTORES AMBIENTALES.....	10
FACTORES INMUNOLÓGICOS.....	11
CONSIDERACIONES SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.....	13
BIOPSIA ENDOSCÓPICA.....	14
OBJETIVOS.....	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
DISEÑO.....	18
ÁMBITO.....	18
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIO DE EXCLUSIÓN.....	19
MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL.....	19
PROCEDIMIENTOS.....	19
DEFINICIONES.....	19
VARIABLES.....	20
VARIABLES INDEPENDIENTES:.....	20
VARIABLE DEPENDIENTE:.....	20
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	25
LIMITACIONES.....	26
CONCLUSIÓN.....	Erro! Indicador não definido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS/AUTORIZACIONES	38

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-tTG – anticuerpos anti- transglutaminasa tisular

Anti-EMA – anticuerpos anti – endomisio

APC – célula presentadora del antígeno

AV – Atrofia vellositaria

EC – enfermedad celíaca

HLA – antígenos de Histocompatibilidad humana

IELs – linfocitos intraepiteliales

α – alfa

β – beta

γ – gama

ω – omega

tTG – enzima transglutaminasa tisular

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia a la ingestión del gluten, contenido en cereales como cebada, trigo y la malta, en individuos genéticamente predispuestos, se caracteriza por presentar un proceso inflamatorio que involucra la mucosa del intestino delgado, generando como consecuencia la atrofia de las vellosidades (AV) intestinales, mala absorción y una variedad de manifestaciones clínicas (Solid y Thorsby, 1993; Sollid, 2000; Sollid, 2002).

El gluten puede ser definido como un conjunto de proteínas solubles en alcohol presentes en el trigo, en el centeno y en la cebada. Estructuralmente, está formado por una red compleja de proteínas, en especial la gliadina y glutenina, que desempeñan un papel esencial para la determinación de las propiedades geológicas de la pasta, actuando como agente de conexión y extensión, además de la estabilidad al calor. Es ampliamente consumido, tanto así que es comúnmente utilizado como aditivo en alimentos procesados, actuando en la textura, sabor y retención de la humedad, confiriendo las propiedades de cocción deseadas (Bai et al., 2013; Biesiekierski, 2017).

La EC generalmente surge en la niñez, en niños de entre 1 y 3 años de edad, pero se puede desarrollar en cualquier edad, inclusive e adultos. Además, afecta, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1 a 2% de la población mundial. Se estima que entre 1 a 3% de la población de Europa sean celíacos (Bai et al., 2013; Herculano, 2021).

La celiaquía es una enfermedad con alto grado de prevalencia en la población de Argentina. De acuerdo a estimaciones del Ministerio de Salud de la Nación (2022), se calcula que 1 de cada 100 personas es celíaca. Las características propias de la enfermedad condicionan la calidad de vida de las personas afectadas y sus familias. Una vez diagnosticada, su tratamiento consiste únicamente en una dieta estricta de alimentos libres de gluten, que deberá mantenerse de por vida.

Clínicamente la EC puede involucrar el tracto gastrointestinal, con diarrea crónica, dolor, distensión abdominal y flatulencia, así como manifestaciones en la piel, huesos, hígado, sistema nervioso, reproductivo y endócrino. Todavía, el paciente puede cursar con presentación clínica variable, tales como retraso de crecimiento, anemia ferropénica, eversión de cicatriz umbilical, atrofia de la musculatura glútea, irritabilidad, cabello secos y quebradizos. Puede, también, estar asociada con dermatitis herpetiforme, que ocurre en 10% a 20% de los pacientes, además de la neuropatía periférica, que

normalmente está asociada con ataxia de marcha (E Silva y Fulanetto, 2010; Resende, 2017; Taraghikhah et al., 2020).

El diagnóstico de la EC no es sencillo de ser realizado. Entre los varios estudios existentes están, por ejemplo, los Anticuerpos Anti-endomisio (anti-EMA) y la Anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG). Además de estos, para la confirmación diagnóstica, es fundamental la realización de biopsia de intestino delgado. Según Marsh (1992), las lesiones intestinales ocurren de forma secuencial, definiendo la existencia de estadios de desarrollo, que serán descritos posteriormente. Después, la clasificación propuesta por Marsh fue sometida a modificaciones, lo que resultó en el aumento del número de estadios de desarrollo (Rostami et al., 1999).

La variedad de presentaciones clínicas de la EC contribuye para la dificultad en se evidenciar que extracto de la población está más acometido.

El diagnóstico de la EC tiene por base las manifestaciones clínicas, los estudios de laboratorio, el uso de marcadores serológicos altamente sensibles y específicos, particularmente en las poblaciones de alto riesgo, y los aspectos histológicos de las biopsias del intestino delgado, donde la histología compatible es, en la verdad, esencial para confirmar el diagnóstico de la EC, por lo tanto, en los días actuales, es considerada un estudio de referencia para el diagnóstico de pacientes sospechosos.

Sin embargo ni todos los pacientes con sospecha clínica y marcadores serológicos positivos manifiestan la EC en la biopsia. Lo que lleva a preguntar:

¿Cuál es la frecuencia de los hallazgos histopatológicos comprendidos en la clasificación de Marsh en pacientes con diagnóstico clínico-analítico de enfermedad celíaca?

MARCO TEÓRICO

ASPECTOS HISTÓRICOS SOBRE LA ENFERMEDAD CELIACA

La EC empezó a ser relatada en el correr del Siglo. II por el griego Aretaeus de la Capadocia, que describía la existencia de los enfermos que presentaban un tipo de diarrea característico, a los cuales tituló “Koiliakos”, lo cual significaba que aquellas personas sufrían de alteraciones en el intestino. Más tarde, en 1888, el médico Londrino, Samuel Gee, publicó un estudio en el cual hizo referencia a esta patología, designándola como “Afección celíaca”. En su estudio, Samuel Gee demuestra que “If the patient can be cured at all it must be by means of the diet”, es decir, la cura solo sería posible a través de la dieta (Adams, 1856; Gee, 1888).

Los conocimientos de esta enfermedad se profundizaron cuando en el Siglo XX, durante la 2ª Guerra Mundial, Holanda sufrió la escasez de pan impuesta por los alemanes. Durante este período de tiempo, los niños que padecían de esta patología mejoraron, volviendo a recaer con el reabastecimiento de cereales. A esta altura, Willem Karel Dicke, un pediatra holandés, estableció entonces una relación entre la EC y la ingesta de trigo. Este progreso relacionó la mejoría de los enfermos con el bajo contenido de cereales en la dieta (Dicke, 1950).

Van de Kamer et al, en 1953, demostraron que el agente responsable por la lesión intestinal era la fracción proteica del trigo, el gluten, por ser insoluble en agua. Más tarde, en 1954, Paulley describió por la primera vez las lesiones intestinales causadas por la EC, (Paulley, 1954; Van De Kamer et al., 1953).

ETIOPATOGENIA

Como ya fue mencionado anteriormente, la EC, también conocida como sprue celíaco, enteropatía sensible al gluten o sprue no tropical, es una enfermedad autoinmune que afecta el intestino delgado. El ser humano presenta un intestino con un largo de aproximadamente 7m, revestido internamente por vellosidades, las cuales aumentan su área de superficie intestinal y, consecuentemente, favorecen a la absorción (Figura 1). Las vellosidades presentan como base la lámina propia, adentro de la cual existen los vasos sanguíneos y linfáticos que reciben los productos obtenidos a través del proceso de la digestión (Thompson et al., 2013).

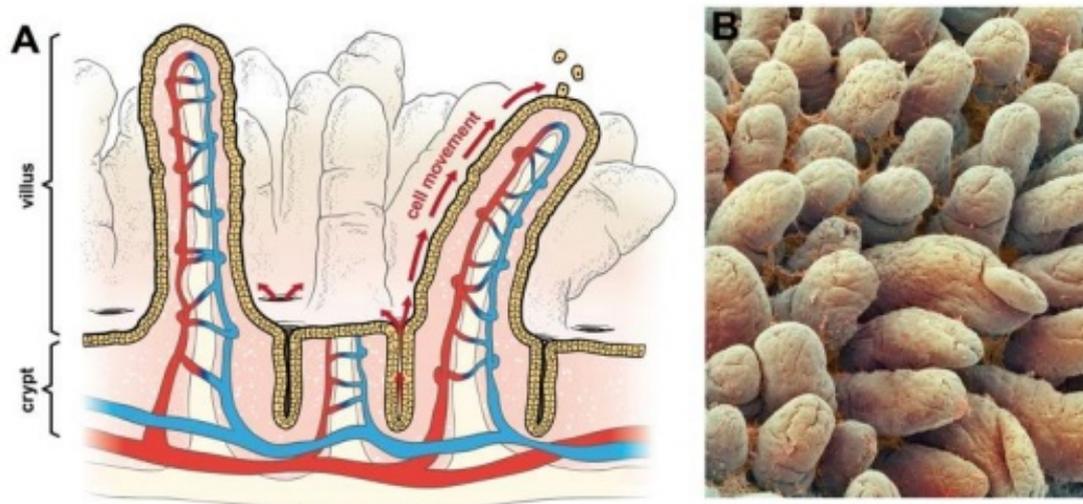


Figura 1 – Epitelio intestinales. a) Esquema representativo de vellosidades y criptas intestinales; b) Micrografía del intestino delgado, con evidencia de las vellosidades intestinales. in.: (Thompson et al., 2013).

Así, en individuos con predisposición a la EC, el gluten activa mecanismos inmunológicos/inflamatorios, que eventualmente conducen a la AV, resultando en una mucosa lesionada, de aspecto liso, reduciendo la superficie de absorción de nutrientes. Por ello, se considera una patología de carácter inmunológico, provocada por la existencia de un agente ambiental en una persona con predisposición genética a ello, (Farrell y Kelly, 2010).

FACTORES GENÉTICOS

La EC está asociada con el sistema de Antígenos de la Histocompatibilidad Humana (HLA), más específicamente con el alelo HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Los receptores HLA se expresan en células presentadoras de antígenos (APC), es decir, células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. El locus HLA se encuentra en el cromosoma 6, en la región 6p21.3, y los genes de este sistema son relevantes para la aparición de enfermedades autoinmunes en general. Este complejo presenta genes organizados en diferentes clases, siendo relevantes para este tema los genes pertenecientes a la clase II. Esta clase incluye los productos génicos del grupo HLA-D, que consiste en HLA-DP, DQ y DR (Figura 2). Estas moléculas se unen a péptidos antigénicos y los presentan a las células T.

En los últimos años se han realizado varios estudios que han relacionado la aparición de la EC con alelos DQ específicos, concretamente HLA-DQ2 y DQ8 (Megiorni y Pizzuti, 2012; Vader et al., 2003).

Éstos exhiben una alta afinidad por los aminoácidos cargados negativamente que resultan de la desaminación de la gliadina por transglutaminasa (tTG) (Molberg et al., 1998).

En alrededor del 95 % de los casos, se asocia con el alelo HLA-DQ2, con el alelo HLA-DQ8 asociado con el 5 % restante (Stepniak y Koning, 2006).

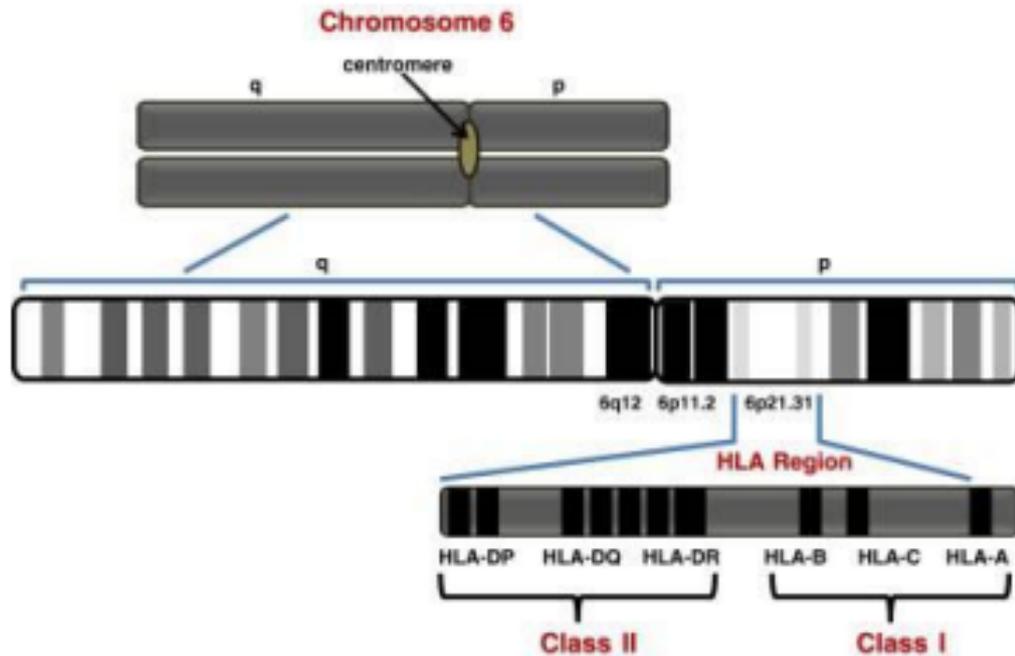


Figura 2 – Constitución del cromosoma 6. En la región 6p21.3 del cromosoma 6 es posible verificar la región HLA, con diferenciación clase I y clase II. Los alelos específicos de DC, HLA-DQ, pertenecen a la clase II, in.: (McCarty et al., 2010).

FACTORES AMBIENTALES

En cuanto a los factores ambientales, el gluten es el principal agente etiológico. Como ya se mencionó, es una proteína constituida por varios péptidos, siendo las prolaminas y la glutenina (Figura 3), que se encuentran en una amplia variedad de cereales, como el trigo, la cebada y el centeno, los péptidos con mayor impacto en el desarrollo de la EC. En el grupo de las prolaminas podemos encontrar la gliadina en el trigo, la hordeína en la cebada, la secalina en el centeno, la zeína en el maíz y la avenina en la avena. (Ciclitira et al., 2005).

La gliadina es el principal agente tóxico que causa la enfermedad, y se puede separar en cuatro fracciones: alfa (α), beta (β), gamma (γ) y omega (ω) gliadina. (Ciclitira y Ellis, 1987).

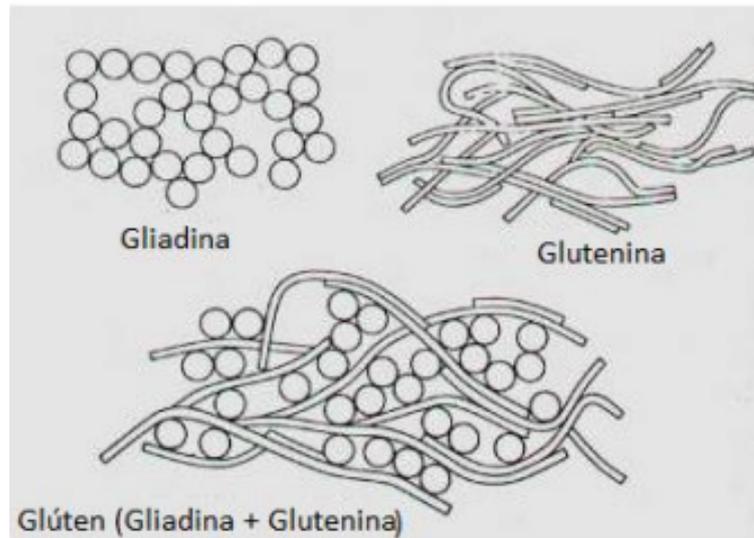


Figura 3 – Constitución del gluten. El gluten se compone de una mezcla de gliadina y glutenina. Adaptado de: (Quaglia e Mateos-Nevado, 1991).

La tTG tiene una alta afinidad por los péptidos de gliadina. Esta enzima intracelular se encuentra en diferentes tipos de células (fibroblastos, leucocitos, células endoteliales de los vasos sanguíneos, músculo liso y células de las mucosas), incluidas las células del epitelio intestinal, y puede estar asociada a componentes de la matriz extracelular, como el endomisio y las fibras de reticulina.

Es responsable de la diseminación de la gliadina, convirtiendo los residuos de glutamina en residuos de ácido glutámico. Estos péptidos se vuelven más inmunogénicos después de la diseminación por tTG, que se considera el antígeno anti-EMA (Dieterich et al., 1998; Pedro et al., 2009).

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Es importante comprender los factores inmunológicos que subyacen en el desarrollo de esta patología. Por lo tanto, se sabe que la EC es una enfermedad autoinmune, asociada a una predisposición genética y la tTG.

Esta enzima es responsable de mediar la desiminación de la gliadina, dando lugar a residuos de ácido glutámico que tienen epítomos cargados negativamente que se unirán eficientemente al alelo HLA y serán reconocidos por las células T.

El sistema inmunitario se ve afectado por los péptidos de gliadina, que son responsables de estimular tanto la inmunidad innata como la adaptativa, (Gianfrani et al., 2005; Maiuri et al., 2003; Meresse et al., 2009).

El epitelio intestinal está compuesto por enterocitos que están conectados entre sí a través de uniones intercelulares. Estas uniones, en un individuo sano, están tan intactas que proporcionan su impermeabilidad, impidiendo el paso de moléculas a través de ella. El paso de la gliadina a través del epitelio aún no se conoce del todo, sin embargo, existen hipótesis que explican este paso (Schulzke et al., 1998).

Uno de ellos explica que el paso puede ocurrir, por vía paracelular, por la existencia de una proteína llamada zonulina, y otra evidencia el paso por retro transitases con la ayuda de un receptor de membrana. El paso de la gliadina por esta última vía se produce mediante la formación de un complejo entre los péptidos de gliadina y los anticuerpos contra los epítomos del gluten que atraviesan el epitelio a través de los receptores de transferrina CD71 en la superficie epitelial, permitiendo así su llegada a la superficie epitelial e a la lámina propia (Figura 4) (Heyman y Menard, 2009; Matysiak-Budnik et al., 2008).

Aunque esta hipótesis de paso del epitelio ocurre in vitro, todavía no hay evidencia de que ocurra in vivo (Schuppan et al., 2009).

Con respecto al mecanismo de la vía para celular, la gliadina interactúa con los receptores CXCR3 en las células epiteliales de las vellosidades intestinales. Esta interacción favorece la producción de zonulina, una proteína capaz de interferir en las uniones intercelulares, aumentando la permeabilidad intestinal al paso de la gliadina (Gujral et al., 2012; Lammers et al., 2008).

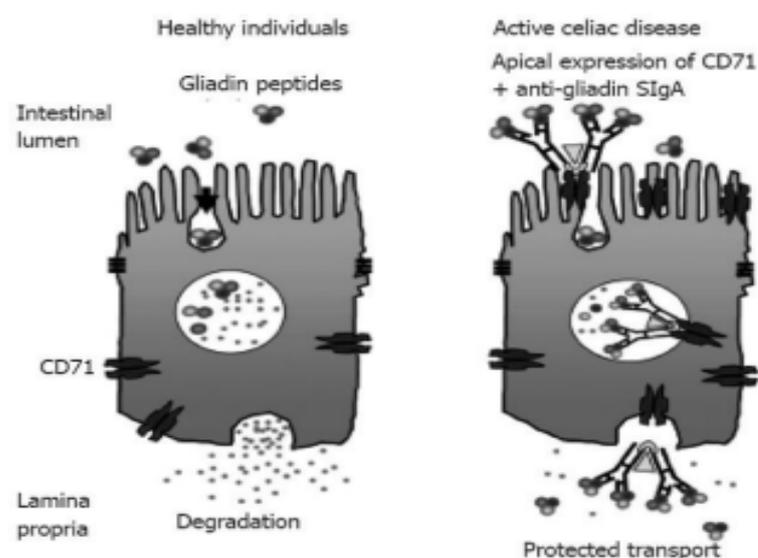


Figura 4 – Paso de péptidos de gliadina a través de receptores de transferrina. Es posible comprobar la existencia de receptores de transferrina CD71 en la superficie epitelial. Será a estos receptores a los que se unirá el complejo (péptidos de gliadina + anticuerpos) y posteriormente se absorberá, in.:(Gujral et al., (2012).

CONSIDERACIONES SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

En general, pocos pacientes con EC manifiestan la forma clásica, caracterizada por síntomas y signos asociados a mal absorción intestinal. Menos de un tercio tiene diarrea crónica, con un aumento significativo en la prevalencia de forma atípica de la enfermedad, según registros de Dickey y McMillan, (2005).

Además, las manifestaciones extra intestinales de la EC, a menudo sin asociación con síntomas gastrointestinales, son cada vez más frecuentes, especialmente dermatitis herpetiforme, deficiencia de hierro, osteoporosis, aborto recurrente, infertilidad, ataxia y neuropatía periférica (Fasano, 2001).

Los síntomas dispépticos inespecíficos también son comunes y se manifiestan en más del 20% de los hombres y el 40% de las mujeres en una serie de pacientes con EC. Por tanto, es fundamental definir los grupos de individuos en los que el diagnóstico de EC debe ser considerado y, por tanto, investigado activamente. Las personas con síntomas gastrointestinales persistentes, que incluyen diarrea crónica, mal absorción intestinal, pérdida de peso, distensión abdominal, vómitos y estreñimiento, deben someterse a pruebas de EC. También debe destacarse la importancia de otros signos y síntomas como la elevación persistente de las transaminasas séricas, la talla baja, el retraso de la pubertad, la anemia ferropénica, los abortos espontáneos recurrentes, la osteoporosis, la infertilidad y la dermatitis herpetiforme.

El diagnóstico de la EC aún debe considerarse en pacientes con síndrome del intestino irritable, estomatitis aftosa persistente, enfermedades autoinmunes, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa e hipoplasia del esmalte dental. Se describen grupos de riesgo poblacional e incluyen pacientes con diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, deficiencia selectiva de IgA, familiares de primer y segundo grado de pacientes con EC y pacientes con Síndrome de Turner, Down y Williams, los cuales deben ser investigados en la población pediátrica y en adultos, en presencia de síntomas.

Green y Cellier, (2007), en un reciente artículo de revisión mencionan que se deben realizar biopsias duodenales endoscópicas en todos los pacientes con pruebas serológicas positivas para EC y también en aquellos con diarrea crónica, deficiencia de hierro o pérdida de peso, independientemente de que se realicen pruebas serológicas. Guía reciente publicada por el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda considerar pruebas serológicas para EC en presencia de un amplio y variable espectro de situaciones clínicas, descritas a continuación. (CUADROS 1 y 2).

CUADRO 1

Conjunto de signos, síntomas y condiciones que, por sí solos o no, indican la realización de pruebas serológicas para EC en niños y adultos.

Signos y síntomas	Condiciones
Diarrea crónica o intermitente	Enfermedad tiroidea autoinmune
Retraso en el desarrollo (niños)	Dermatitis herpetiforme
Síntomas gastrointestinales persistentes e inexplicables, que incluyen náuseas y vómitos cansancio persistente	Familiares de primer grado de pacientes con EC (padres, hermanos e hijos)
Dolor abdominal persistente, distensión, calambres	Diabetes mellitus tipo 1
Pérdida de peso repentina e inexplicable	Síndrome del intestino irritable
Anemia por deficiencia de hierro inexplicable o anemia inespecífica	

Adaptado de: National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines - Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease, 2009.

CUADRO 2

Conjunto de condiciones que, solas o no, sugieren la realización de pruebas serológicas para EC en niños y adultos.

Enfermedad de Addison	Colitis microscópica
Amenorrea	Estreñimiento persistente e inexplicable
Trastornos del metabolismo óseo (raquitismo u osteomalacia)	Elevación persistente de las enzimas hepáticas de causa desconocida
Enfermedades hepáticas autoinmunes	Polineuropatía
Miocarditis autoinmune	Aborto recurrente
Púrpura trombocitopénica crónica	Densidad mineral ósea reducida
Defectos del esmalte dental	Sarcoidosis
Depresión o trastorno bipolar	Síndrome de Sjogren
Síndrome de Down	Síndrome de Turner
Epilepsia	Alopecia inexplicable
Fracturas óseas por traumatismo leve	Subfertilidad inexplicable
Linfoma	Estomatitis aftosa (úlceras en la boca)

Adaptado de: National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines - Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease, 2009.

BIOPSIA ENDOSCÓPICA

La confirmación de la existencia de EC requiere, además de las pruebas serológicas, la evaluación histológica de una porción del intestino proximal. Así, y tal y como describe el algoritmo diagnóstico, si la serología es positiva, se debe realizar una endoscopia del intestino proximal y biopsia concomitante. Los exámenes histológicos siguen siendo imprescindibles en los casos en que, a pesar de la ausencia de serología positiva, existen fuertes sospechas por la sintomatología que presenta el individuo. Como ya se ha descrito, el epitelio intestinal normal tiene numerosas vellosidades que le dan un

aspecto de “cepillo” (Figura 5a). En la EC existe AV intestinales asociada a infiltración de linfocitos en la mucosa, características que pueden ser más o menos intensas. Marsh, en 1992, clasificó las lesiones intestinales según su gravedad – Clasificación de Marsh.

Según este autor, y de manera resumida, las lesiones se clasificaron en:

- Tipo 0 – normal
- Tipo I – infiltrado
- Tipo II – hiperplásico
- Tipo III – destructivo
- Tipo IV – hipoplásico

Años más tarde, en 1999, esta clasificación fue modificada por Oberhuber, pasando a conocerse como Clasificación Marsh-Oberhuber. Según esta clasificación, las lesiones intestinales se dividen en estadios que varían desde un estadio leve hasta un estadio más grave, presentando más sub categorías en comparación con la anterior (Tabla 1).

Tabla 1 – Clasificación de Marsh-Oberhuber, en la que se puede denotar la presencia de sub categorías, específicamente en el Tipo III, cuando se compara con la clasificación propuesta inicialmente. Adaptado de: (Harris et al., 2012).

Tipo	Características	
Tipo 0	Mucosa normal	
Tipo I	Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (IELs)	
Tipo II	Hiperplasia de las criptas y aumento en el número de IELs	
Tipo III	Atrofia das vellosidades (Por encima de las características del tipo II)	III a – Parcial
		III b – Subtotal
		III c – Total
Tipo IV	Atrofia total de las vellosidades	

Tabla 1 – Resumen de las manifestaciones extra-intestinales. Adaptado de: (Farrell e Kelly, 2010).

Endoscópicamente, un intestino sano presenta pliegues a lo largo de todo su recorrido que le confieren un relieve característico. En el intestino del individuo con EC desaparecen los pliegues asociados a la AV y, según el grado de atrofia, el intestino aparece más o menos plano. (Figura 5b). También es característica de esta enfermedad la presencia IELs en la mucosa intestinal (Brown et al., 2006).

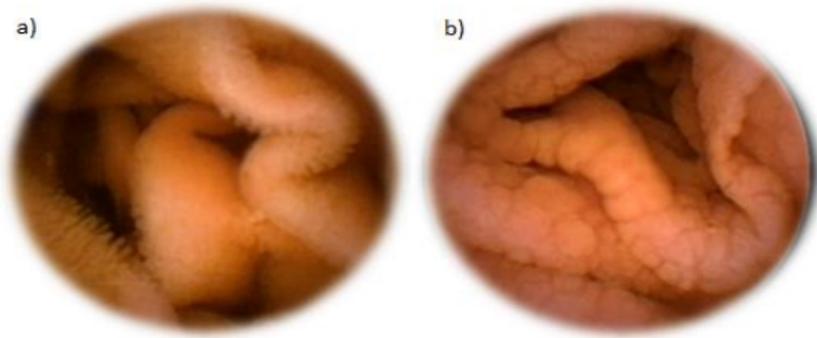


Figura 5 – Imágenes endoscópicas del epitelio intestinal. a) epitelio intestinal “normal”, con numerosas vellosidades; b) epitelio intestinal de una DC con atrofia de vellosidades; Adaptado de: (Lidums et al., 2011).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia de atrofia vellositaria (Marsh III) observada en biopsias intestinales de pacientes en estudio por probable enfermedad celíaca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de observación de cada categoría de la clasificación de Marsh-Oberhuber en las biopsias revisadas.
- Describir la frecuencia de atrofia intestinal según sexo y edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio cuantitativo, descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. El periodo de estudio fue de un año comprendido desde el 01 de enero del año de 2020 hasta el 31 de diciembre del año 2021.

ÁMBITO

El estudio se realizó en el Laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica, ubicado en 3 de febrero 1885 de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. Es un laboratorio anatomopatológico privado, en el cual se realizan Histopatología, Citopatología, Inmunohistoquímica y Patología Molecular. En este, se reciben solicitudes de informes tanto de la ciudad de Rosario como de alrededores, con muestras provenientes de entidad públicas y privadas, de cualquier nivel de complejidad.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio, estuvo constituida por la totalidad de informes anatomopatológico de biopsias intestinales de pacientes de cualquier sexo y edad con sospecha de enfermedad celiaca (EC) realizadas en el Laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica de Rosario, en el período antes mencionado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes a quienes se les hubiera practicado una videoendoscopia digestiva alta con toma de biopsia de intestino delgado, y cuya muestra se remita al laboratorio de patología Clínico Quirúrgica de Rosario, con sospechas de EC de ambos sexos, sin distinción de edad, con base en la clasificación histológica de Marsh-Oberhuber.
- Muestras donde se analice el intestino

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Biopsias intestinales realizadas por sospecha de otras patologías diferentes a EC.

MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL

El estudio tuvo un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo.

PROCEDIMIENTOS

Los datos fueron obtenidos a través de la base de datos del Laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica de Rosario.

Los informes son numerados bajo un sistema de codificación del mismo laboratorio, que contemplan los datos referentes a la edad, género y descripción de la lesión según la clasificación de Marsh.

Se accedieron a los datos entre los meses de agosto y septiembre del año 2022.

DEFINICIONES

- **Enfermedad celiaca:** La EC es un desorden sistémico crónico y autoinmune, que afecta el intestino delgado, desencadenada por la ingestión de alimentos que contienen el gluten. Se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa que puede resultar en AV intestinales, con consecuente mal absorción, déficit nutricional y sus manifestaciones clínicas. Evaluada según los resultados de las biopsias y la clasificación Marsh-Oberhuber. Todos los pacientes con biopsias intestinales que presenten atrofia vellositaria a partir de la clasificación de Marsh III, para los fines prácticos, serán considerados portadores de EC.
- **Biopsia intestinal:** Es un procedimiento de diagnóstico en el cual se extrae una porción del revestimiento del intestino delgado para ser examinada. Se inserta un tubo flexible de fibra óptica (endoscopio) a través de la boca o nariz y se dirige hacia la parte superior del tracto gastrointestinal donde se toma una muestra de tejido.
- **Clasificación Marsh-Oberhuber:** Es una escala de 0 a 3 con la que se establecen los criterios para determinar el daño intestinal causado por una celiaquía no diagnosticada tras una biopsia duodenal.

VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- 1) biopsias realizadas desde 01 enero del año 2020 hasta 31 diciembre de 2021 de pacientes con sospechas de EC, del género masculino y femenino, con la clasificación histológica de Marsh-Oberhuber en la ciudad de Rosario.
- 2) Clasificación de Mash-Oberhuber

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Atrofia vellositaria (Marsh III) observada en biopsias intestinales de pacientes en estudio por probable enfermedad celíaca.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

- 1) Edad: cuantitativa continua.

Expresada en años.

- 2) Género: cualitativa nominal

Modalidad: Masculino - Femenino.

- 3) Sistemas de clasificación histológica de la EC: Cualitativa ordinal.

Según la Clasificación de Marsh-Oberhuber, que clasifica las lesiones en:

- a. Tipo 0 – mucosa normal;
- b. Tipo I – Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (IELs);
- c. Tipo II – Hiperplasia de las criptas y aumento en el número de IELs;
- d. Tipo III – Atrofia das vellosidades (Por encima de las características del tipo II);
 - i. III a – Parcial
 - ii. III b – Subtotal
 - iii. III c – Total
- e. Tipo IV – Atrofia total de las vellosidades.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron los resultados de la base de datos del laboratorio, a partir de los resultados anatomopatológico de las biopsias de intestino que tengan la clasificación de Marsh-Oberhuber, cuyos pacientes eran sospechosos para EC. Los datos obtenidos se volvieron en una base de datos de Microsoft Excel. Los mismos fueron tabulados para su presentación y su análisis.

Se utilizaron medidas de resumen de tendencia central (media aritmética, mediana) y dispersión (desvío estándar) técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencia, porcentajes).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

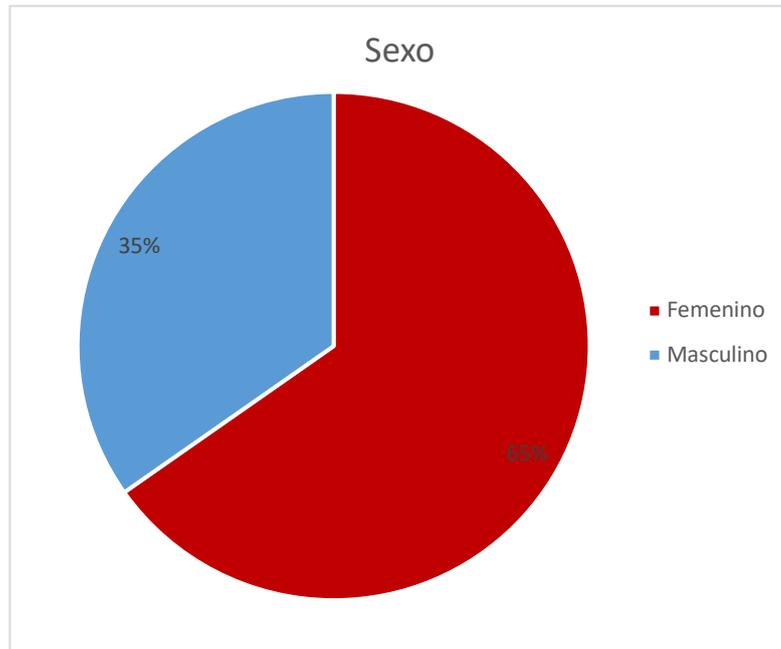
Se respetaron los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la Ley de Protección de Datos Personales (Ley 25.326), de aplicación en todo territorio nacional, reservando la identidad y los datos obtenidos, asegurando el anonimato y la confidencialidad de los pacientes.

Se solicitó autorización de las autoridades del laboratorio para acceder a la base de datos.

RESULTADOS

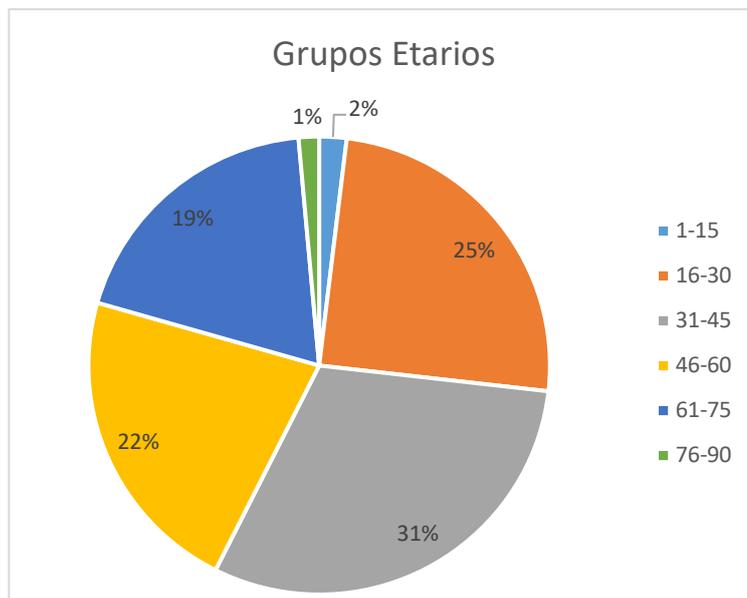
Se analizaron 210 biopsias, de las cuales n=137 (65%) eran mujeres y n=73 (35%) fueron hombres (Grafico 1).

Grafico 1. Distribución de las biopsias según el sexo de los pacientes



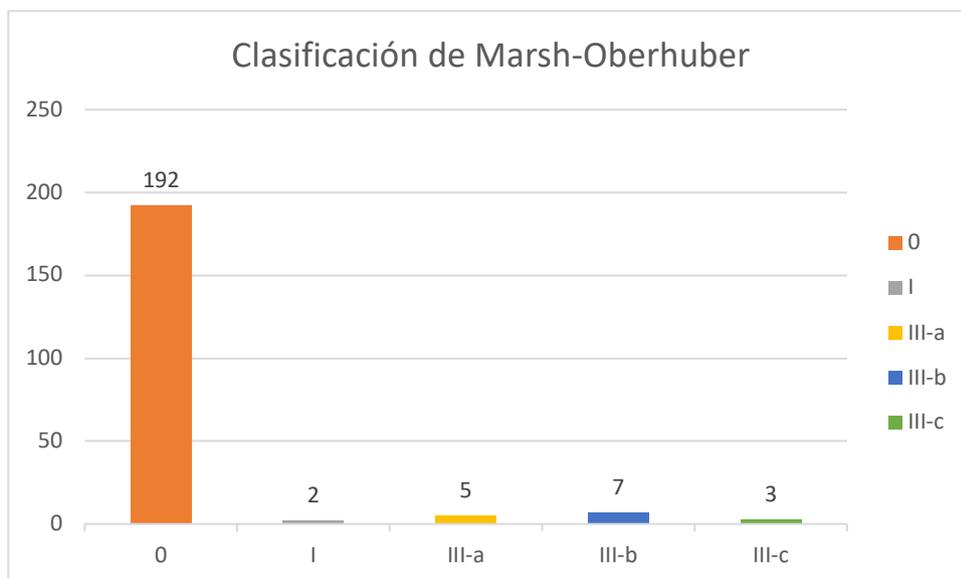
La edad media fue de 42.59 ± 16.54 años (mín. 4; máx. 88). El grupo etario con mayor frecuencia fue el de edades en 31 y 45 años con 64 pacientes (31%) (Grafico 2).

Grafico 2. Distribución de las biopsias según la edad de los pacientes



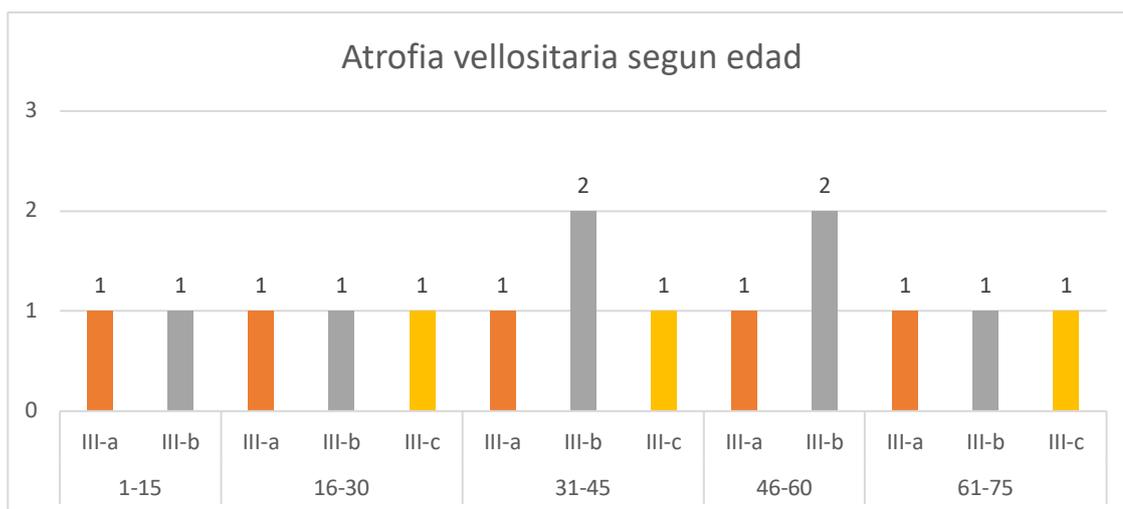
En relación a la Clasificación de Marsh-Oberhuber, 192 pacientes (92%) presentaron mucosa normal (tipo 0), 2 pacientes (1%) tuvieron aumento del número de linfocitos intraepiteliales (tipo I) y 15 pacientes (7%) fueron diagnosticados con atrofia vellositaria (tipo III) de los cuales 5 eran parciales, 7 subtotales y 3 totales (Grafico 3).

Grafico 3. Distribución de las biopsias según la Clasificación de Marsh-Oberhuber



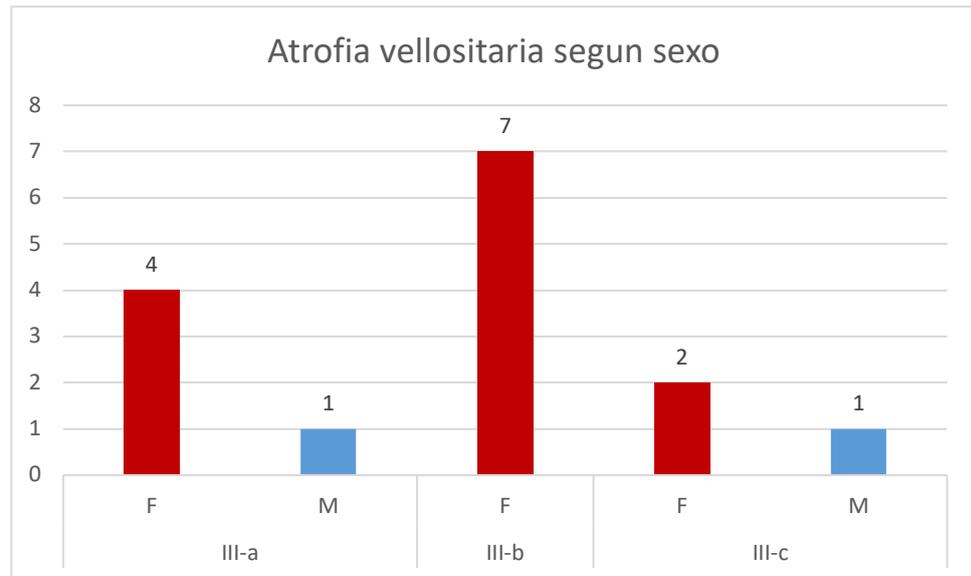
Del total de pacientes diagnosticados con atrofia vellositaria, el grupo etario con mayor frecuencia fue el de 31 a 45 años con el 27% de los pacientes (Grafico 4).

Grafico 4. Frecuencia de diagnóstico de atrofia vellositaria según la edad de los pacientes



En relación al diagnóstico de atrofia vellositaria y el sexo de los pacientes, el 87% (n=13) era del sexo femenino y 13% (n=2) masculino (Grafico 5).

Grafico 5. Frecuencia de diagnóstico de atrofia vellositaria según el sexo de los pacientes



DISCUSIÓN

La EC es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la inflamación y AV en el intestino delgado, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos. La prevalencia mundial de la EC se estima en torno al 1% de la población. La prevalencia de la EC ha aumentado en los últimos años según la edad y la zona geográfica, con un aumento de la prevalencia en adultos de 3,08 por 100.000 habitantes en 1985 y a 6,89/100.000 habitantes/año en 2005. Actualmente, los nuevos casos de EC se diagnostican entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con mayor incidencia en mujeres que en hombres (2-3:1). La mediana de edad al momento del diagnóstico de EC en adultos fue de 52 años y 44 años para hombres y mujeres, respectivamente (Ashtari et al., 2021; Hurley et al., 2012; Husby et al., 2020; Van Gils et al., 2016).

Estos datos coinciden con los hallazgos encontrados en el presente estudio donde se observó una clara prevalencia del sexo femenino sobre el masculino con una proporción 2:1, con una media de edad de 31 a 45 años. Coincidiendo con el estudio de Wang et al., (2022) realizado en China en el cual se encontró una mayor prevalencia de EC en pacientes mujeres que en pacientes varones. En este mismo sentido Mühlenbrock-Pinto y Madrid-Silva (2023) en el cual se evaluaron 165 pacientes Chilenos de los cuales el 80% fueron mujeres. Al igual que Zambrana et al., (2019) en el cual se estudiaron 86 pacientes con edades entre 11 y 86 años con una mayor frecuencia del sexo femenino (n=53) sobre el masculino (n=33) con mayor incidencia en edades entre los 32 y los 53 años de edad.

En adultos, el examen histológico incluye una biopsia intestinal y un examen de la mucosa intestinal y las vellosidades. El examen histopatológico de las biopsias intestinales en EC tiene como objetivo identificar cambios estructurales y citológicos caracterizados por hiperplasia biliar, linfocitosis intraepitelial y destrucción de la capa epitelial superficial, en el contexto clínico y serológico apropiado, conduce al diagnóstico y evolución de la enfermedad. Aunque no se utiliza una propuesta de clasificación formal, la escala de Marsh-Oberhuber es la más utilizada por la mayoría de los patólogos para diagnosticar y proporcionar regresión de los cambios después de aplicar el régimen de dieta sin gluten. Los cambios histopatológicos se informan según la clasificación de Marsh, que reconoce posibles cambios en la mucosa intestinal, que van desde normal hasta hipoplásico. La AV (Marsh III) juega un papel importante en el diagnóstico de EC (Dai et al., 2019; Lopez et al., 2017).

En el caso del presente estudio, se determinó un grado de lesión Vellositaria intestinal grado II según la escala de Marsh-Oberhuber en el 1% de los casos (n=2), y grado III en el 7% restante (n=15). La biopsia intestinal confirmó el diagnóstico de la enfermedad celiaca en el 8% de la población estudiada con marcadores serológicos positivos, al evidenciar lesiones compatibles con la clasificación Marsh-Oberhuber. Hallazgos que difieren con el estudio de Guerrero y Largaespada (2018), donde se encontró una mayor frecuencia del Marsh 1 (62.2%) seguido del Marsh 3a (24.3%). No obstante coinciden con Mühlenbrock-Pinto y Madrid-Silva (2022) en el cual el diagnóstico histológico primario fue enfermedad celíaca, con atrofia de las vellosidades en estadio 3a de Marsh (34,9%).

Una vez que se establece el diagnóstico, el único tratamiento disponible es el establecimiento de una dieta libre de gluten de por vida. Además, en los pacientes pueden presentarse carencias nutricionales por AV y se debe complementar el tipo de dieta utilizada (hierro, ácido fólico, vitamina B12, calcio, entre otros). La recuperación completa después de comenzar una dieta sin gluten puede llevar meses o incluso años para que una persona con EC se recupere por completo. La serología, los síntomas evidentes y los cuestionarios no deben tenerse en cuenta en la observación y seguimiento de los pacientes con EC porque puede haber casos en los que los pacientes seronegativos asintomáticos pueden presentar alteraciones intestinales y AV (Torres de la Cruz, 2021).

Dado que la biopsia intestinal es una prueba invasiva y costosa, se ha desarrollado una nueva técnica basada en la determinación cuantitativa de péptidos de gluten inmunogénicos (GIP) en heces y orina para monitorizar el estado del paciente. Los GIP son fragmentos de proteína de gluten que son resistentes a la actividad proteolítica de las enzimas digestivas, como el péptido 33-mer, que ingresan al torrente sanguíneo sin digerir a través del tracto gastrointestinal y son filtrados por los riñones. De esta forma, pueden ser cuantificados y utilizados como marcadores para detectar trastornos alimentarios y hacer un seguimiento de los pacientes (Comino et al., 2012; Moreno et al., 2017; Ruiz-Carnicer et al., 2020).

Es importante controlar pequeñas cantidades de gluten en la dieta, ya que pueden movilizar anticuerpos dependiendo de las sensibilidades individuales. El uso excesivo de alimentos procesados sin gluten, que pueden contener pequeñas cantidades de gluten, puede acumularse y volverse significativo. La EC es un proceso crónico pero reversible, por lo que la reparación intestinal o la ausencia total de cambios no significa que la EC haya desaparecido, sino que los cambios han retrocedido pero reaparecerán si se reintroduce el gluten en la dieta (Lebwohl et al., 2018).

LIMITACIONES

Se considera que al tratarse de un estudio unicentrico, en el cual se realizó una recolección de datos retrospectiva, no se demuestra la verdadera prevalencia de la enfermedad celiaca en la Ciudad de Rosario.

CONCLUSIONES

La frecuencia de atrofia vellositaria en la población estudiada fue del 7% con una mayor incidencia en el sexo femenino con proporción 2:1 sobre el masculino y con edades entre los 31 y los 45 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, F. (1856). The extant works of Aretaeus of Cappodocian. *Londres, Sydenham Society*. <https://wellcomecollection.org/works/ydqf373z>
- Ashtari, S., Najafimehr, H., Pourhoseingholi, M. A., Rostami, K., Asadzadeh-Aghdaei, H., Rostami-Nejad, M., ... & Zali, M. R. (2021). Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia–Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82023-8>
- Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., Greco, L., Cohen, H., Ciacci, C., Eliakim, R., Fasano, A., González, A., Krabshuis, J. H., LeMair, A., & World Gastroenterology Organization (2013). World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, *47*(2), 121–126. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827a6f83>
- Biesiekierski, J. R. (2017). What is gluten?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *32*, 78-81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
- Ciclitira, P. J., & Ellis, H. J. (1987). Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgraduate medical journal*, *63*(743), 767–775. <https://doi.org/10.1136/pgmj.63.743.767>
- Ciclitira, P. J., Johnson, M. W., Dewar, D. H., & Ellis, H. J. (2005). The pathogenesis of coeliac disease. *Molecular aspects of medicine*, *26*(6), 421–458. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.05.001>
- Comino, I., Real, A., Vivas, S., Síglez, M. Á., Caminero, A., Nistal, E., Casqueiro, J., Rodríguez-Herrera, A., Cebolla, A., & Sousa, C. (2012). Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent

epitopes in feces. *The American journal of clinical nutrition*, 95(3), 670–677.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026708>

Dai, Y., Zhang, Q., Olofson, AM, Jhala, N. & Liu, X. (2019). Enfermedad Celíaca:

Actualizaciones en Patología y Diagnóstico Diferencial. *Avances en patología anatómica*, 26 (5), 292–312. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000242>

Dicke, W. K. (1950). Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types

of cereal on patients with coeliac disease. *Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease*.

Dickey, W., & McMillan, S. A. (2005). Increasing numbers at a specialist coeliac clinic:

contribution of serological testing in primary care. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 37(12), 928–933.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.07.011>

Dieterich, W., Laag, E., Schöpfer, H., Volta, U., Ferguson, A., Gillett, H., Riecken, E.

O., & Schuppan, D. (1998). Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*, 115(6), 1317–1321.

[https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70007-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70007-1)

Farrell, R. J., & Kelly, C. P. (2010). Celiac disease and refractory celiac disease.

In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (pp. 1797-1820).

WB Saunders.

Fasano, A., & Catassi, C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac

disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120(3), 636–651.

<https://doi.org/10.1053/gast.2001.22123>

Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (Eds.). (2020). *Sleisenger and Fordtran's*

gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.

Elsevier health sciences.

- Gee, S. (1888). On the coeliac affliction. *St Barth. Hosp. Rep.*, 24, 17-20.
- Gianfrani, C., Auricchio, S., & Troncone, R. (2005). Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunology letters*, 99(2), 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.02.017>
- Green, P. H., & Cellier, C. (2007). Celiac disease. *The New England journal of medicine*, 357(17), 1731–1743. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071600>
- Guerrero Camacho, M., & Largaespada Rodríguez, C. E. J. (2018). Hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos gástricos y duodenales en pacientes con dispepsia del HEODRA en período febrero-septiembre 2017. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/4835>
- Gujral, N., Freeman, H. J., & Thomson, A. B. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology*, 18(42), 6036–6059. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>
- Herculano, L. D. F. L., Pontes, A. C. B., Rodrigues, C. L. J., Barroso, L. P., de Oliveira, M. N., & Medeiros, S. R. A. (2021). Desenvolvimento de pães sem glúten a partir de farinhas pouco exploradas/Development of gluten-free breads from under-exploited flours. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 62905-62924.
- Heyman, M., & Menard, S. (2009). Pathways of gliadin transport in celiac disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165(1), 274-278. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04032>.
- Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., Hoffenberg, E. J., Horvath, K., Murray, J. A., Pivor, M., Seidman, E. G., & North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology,

Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 1–19. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>

Hurley, J. J., Lee, B., Turner, J. K., Beale, A., Jenkins, H. R., & Swift, G. L. (2012).

Incidence and presentation of reported coeliac disease in Cardiff and the Vale of Glamorgan: the next 10 years. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 24(5), 482–486. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f888>

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Mäki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A., Zimmer, K. P., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, & European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(1), 136–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., Werkstetter, K., ... Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>

James, S. P. (2005). National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28–30, 2004. *Gastroenterology*, 128(4), S1-S9.

Lammers, K. M., Lu, R., Brownley, J., Lu, B., Gerard, C., Thomas, K., Rallabhandi, P., Shea-Donohue, T., Tamiz, A., Alkan, S., Netzel-Arnett, S., Antalis, T., Vogel, S.

- N., & Fasano, A. (2008). Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, *135*(1), 194–204.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *Lancet (London, England)*, *391*(10115), 70–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- Lidums, I., Teo, E., Field, J., & Cummins, A. G. (2011). Capsule endoscopy: a valuable tool in the follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. *Clinical and translational gastroenterology*, *2*(8), e4. <https://doi.org/10.1038/ctg.2011.3>
- Lopez, Miryan S, Fermoselle, Gianninna, Manulak, Maria A, Sprang, Monica D. R, Vinuesa, Fernando, Zapata, Pedro D, & Negri, Gustavo A. (2017). Evaluacion de la necesidad de biopsia en una poblacion pediatrica con sospecha clinica de Celiaquia. *Revista de Ciencia y Tecnología*, (28), 64-70. Recuperado en 19 de diciembre de 2022, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-75872017000200010&lng=es&tlng=es.
- Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V., Auricchio, S., Picard, J., Osman, M., Quaratino, S., & Londei, M. (2003). Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet (London, England)*, *362*(9377), 30–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13803-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13803-2)
- Marsh M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, *102*(1), 330–354.
- Matysiak-Budnik, T., Moura, I. C., Arcos-Fajardo, M., Lebreton, C., Ménard, S., Candalh, C., Ben-Khalifa, K., Dugave, C., Tamouza, H., van Niel, G., Bouhnik,

- Y., Lamarque, D., Chaussade, S., Malamut, G., Cellier, C., Cerf-Bensussan, N., Monteiro, R. C., & Heyman, M. (2008). Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *The Journal of experimental medicine*, 205(1), 143–154. <https://doi.org/10.1084/jem.20071204>
- McCarty, S., Syed, F., & Bayat, A. (2010). Role of the HLA System in the Pathogenesis of Dupuytren's Disease. *Hand (New York, N.Y.)*, 5(3), 241–250. <https://doi.org/10.1007/s11552-009-9255-y>
- Meresse, B., Ripoche, J., Heyman, M., & Cerf-Bensussan, N. (2009). Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal immunology*, 2(1), 8–23. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.75>
- Ministério de la Salud. Conselho Nacional de Saúde. (2019). *CNS requer mais atenção às pessoas com intolerância a glúten*. Conselho Nacional de Saúde - CNS. [S.l.: s.n.]. <http://conselho.saude.gov.br>
- Ministerio de Salud de la Nación. (2022). *Enfermedad celíaca*. http://www.anmat.gov.ar/enfermedad_celiaca/principal.asp
- Mora, M., Litwin, N., del Carmen Toca, M., Azcona, M. I., Neffa, R. S., Ortiz, G., ... & Battiston, F. (2010). Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica en cinco distritos urbanos de Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública*, 1(4), 26-31. <http://www.saludinvestiga.org.ar/rasp/articulos/volumen4/RASP4-AO4.pdf>
- Moreno, M. L., Cebolla, Á., Muñoz-Suano, A., Carrillo-Carrion, C., Comino, I., Pizarro, Á., León, F., Rodríguez-Herrera, A., & Sousa, C. (2017). Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals

- transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, 66(2), 250–257. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310148>
- Ortiz, M. (2005). «*Enfermedad Celíaca*» *Investigación sobre características, avance, y dietoterapia actuales* (Doctoral dissertation, Universidad de Belgrano. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.).
- Paulley, J. W. (1954). Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British medical journal*, 2(4900), 1318–1321. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4900.1318>
- Pedrosa, D. E. M. M., Jaques, U., & Almeida, D. C. (2022). Doença Celíaca x Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento Celiac Disease x Non-Celiac Gluten Sensitivity: Symptoms, Diagnosis and Treatment. *Brazilian Journal of Development*, 8(3), 16175-16194.
- Resende, P. V. G., Silva, N. L. D. M., Schettino, G. C. M., & Liu, P. M. F. (2017). Doenças relacionadas ao glúten. *Rev Med Minas Gerais*, 27(Supl 3), S51-S58. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-045>
- Rodrigo L, Salvador A. (2013). *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. 1 ed. España: Omnia Science. Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.181>
- Rosén, A., Sandström, O., Carlsson, A., Högberg, L., Olén, O., Stenlund, H., & Ivarsson, A. (2014). Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics*, 133(2), 211–218. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3765>
- Rostami, K., Mulder, C. J., Werre, J. M., van Beukelen, F. R., Kerchhaert, J., Crusius, J. B., Peña, A. S., Willekens, F. L., & Meijer, J. W. (1999). High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(3), 276–279. <https://doi.org/10.1080/00365529950173681>

- Rubio-Tapia, A., Kyle, R. A., Kaplan, E. L., Johnson, D. R., Page, W., Erdtmann, F., Brantner, T. L., Kim, W. R., Phelps, T. K., Lahr, B. D., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, & Murray, J. A. (2009). Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, *137*(1), 88–93. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.059>
- Ruiz-Carnicer, Á., Garzón-Benavides, M., Fombuena, B., Segura, V., García-Fernández, F., Sobrino-Rodríguez, S., ... & Pizarro, Á. (2020). Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(5), 1240-1251. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa188>
- Schulzke, J. D., Bentzel, C. J., Schulzke, I., Riecken, E. O., & Fromm, M. (1998). Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatric research*, *43*(4 Pt 1), 435–441. <https://doi.org/10.1203/00006450-199804000-00001>
- Schuppan, D., Junker, Y., & Barisani, D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, *137*(6), 1912–1933. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>
- Silva, T. S. D. G., & Furlanetto, T. W. (2010). Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *56*, 122-126. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100027>
- Sollid L. M. (2000). Molecular basis of celiac disease. *Annual review of immunology*, *18*, 53–81. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.53>
- Sollid L. M. (2002). Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature reviews. Immunology*, *2*(9), 647–655. <https://doi.org/10.1038/nri885>

- Sollid, L. M., & Thorsby, E. (1993). HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*, *105*(3), 910–922.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90912-v](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90912-v)
- Stepniak, D., & Koning, F. (2006). Celiac disease--sandwiched between innate and adaptive immunity. *Human immunology*, *67*(6), 460–468.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.03.011>
- Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., ... & Zali, M. R. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC gastroenterology*, *20*(1), 1-12.
DOI: 10.1186/s12876-020-01390-0
- Thompson, C. M., Proctor, D. M., Suh, M., Haws, L. C., Kirman, C. R., & Harris, M. A. (2013). Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. *Critical reviews in toxicology*, *43*(3), 244–274.
<https://doi.org/10.3109/10408444.2013.768596>
- Torres de la Cruz, M. D. (2021). Patologías relacionadas con el consumo de gluten.
<https://hdl.handle.net/11441/132490>
- VAN DE KAMER, J. H., WEIJERS, H. A., & DICKE, W. K. (1953). Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta paediatrica*, *42*(3), 223–231.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05586.x>
- van Gils, T., Rootsaert, B., Bouma, G., & Mulder, C. J. (2016). Celiac Disease in The Netherlands: Demographic Data of Members of the Dutch Celiac Society. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, *25*(4), 441–445.
<https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.gil>

- Von Mühlenbrock-Pinto, C., & Madrid-Silva, A. M. (2023). Enfermedad celiaca en adultos chilenos. *Revista de Gastroenterología de México*, 88(1), 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.04.009>
- Wang, M., Kong, W. J., Feng, Y., Lu, J. J., Hui, W. J., Liu, W. D., Li, Z. Q., Shi, T., Cui, M., Sun, Z. Z., & Gao, F. (2022). Epidemiological, clinical, and histological presentation of celiac disease in Northwest China. *World journal of gastroenterology*, 28(12), 1272–1283. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1272>
- Zambrana, J. B., Flores, E., Vasquez, S., & Borda, Y. A. (2019). Prevalencia de la Enfermedad Celíaca en Pacientes del Hospital Univalle–2016-2019. *Revista de Investigación e Información en Salud*, 13(37), 49-59.

ANEXOS/AUTORIZACIONES

Rosario, 22 de junio 2022



Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica
Rosario, calle 3 de Febrero 1885

De mi mayor consideración

Por medio de la presente, yo, Anatany Maria Lima Henriques, DNI: 95.863.959, actual alumna de la Carrera de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana sede Rosario, me dirijo a ustedes con el fin de solicitarles autorización para acceder a los informes de biopsias disponibles en la base de datos del Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de Rosario, ubicado en calle 3 de febrero al 1885.

Cabe consignar que los datos colectados tendrán como única finalidad contribuir para la realización del Trabajo Final de la Carrera de Medicina titulado: **“Evidencia histopatológica en biopsias intestinales de pacientes con sospecha clínica de Enfermedad Celiaca en el laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica de Rosario”**.

Se respetarán los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la Ley de protección de datos personales (Ley 25.326), de aplicación en todo territorio nacional, reservando el anonimato y la confidencialidad de los datos obtenidos.

Agradezco sus deferencias al respecto y los saludos cordialmente.

- Autorizo el acceso a los datos necesarios para el trabajo referido.
- No autorizo el acceso a los datos necesarios para el trabajo referido.

Anatany Maria Lima Henriques

Firma y aclaración del responsable por el Laboratorio de Patología Clínica
Quirúrgica de Rosario

Rosario, 02 de noviembre 2022



Sr. director de la Carrera de Medicina
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana
Sede Rosario

De mi mayor consideración

Por medio de la presente, le informo que hago cargo la tutoría del trabajo final de la carrera denominado: **Evidencia histopatológica en biopsias intestinales de pacientes con sospecha clínica de enfermedad celiaca en el laboratorio de Patología Clínica Quirúrgica Rosario**, cuya autora es la estudiante Anatany Maria Lima Henriques. Habiendo supervisado el plan correspondiente y aceptado tutorarla en el proceso de desarrollo y defensa de su trabajo, según cumplimiento de lo acordado con la alumna y las reglas dispuestas por la universidad.

Sin otro particular, lo saludo cordialmente.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L. Chiesa', is centered on the page. The signature is fluid and cursive.

Dr. Luis Hernán Chiesa

Prof. Titular. Asignatura Anatomía Patológica Carrera de Medicina.