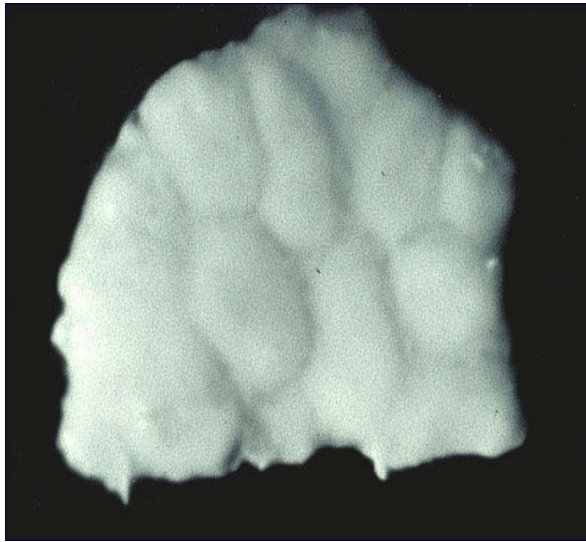


LA BIOPSIA DE YEYUNO EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Carlos Domínguez Álvarez.¹

El examen endoscópico de la mucosa duodenoyeyunal, con biopsia de la misma, se considera el “estándar de oro” del diagnóstico de la EC Enfermedad celíaca. En los estadios más tempranos de la EC, la afectación de la mucosa yeyunal puede ser en parches, siendo imprescindible la toma de biopsias seriadas y dirigidas a las áreas afectadas.

Figura 1. Aspecto endoscópico de la mucosa del yeyuno en la Enfermedad celíaca. Izquierda: Ausencia de las vellosidades. Mucosa de aspecto plano, nodular. Compárese este aspecto con el propio de una mucosa yeyunal sana, que se muestra en la imagen de la derecha.



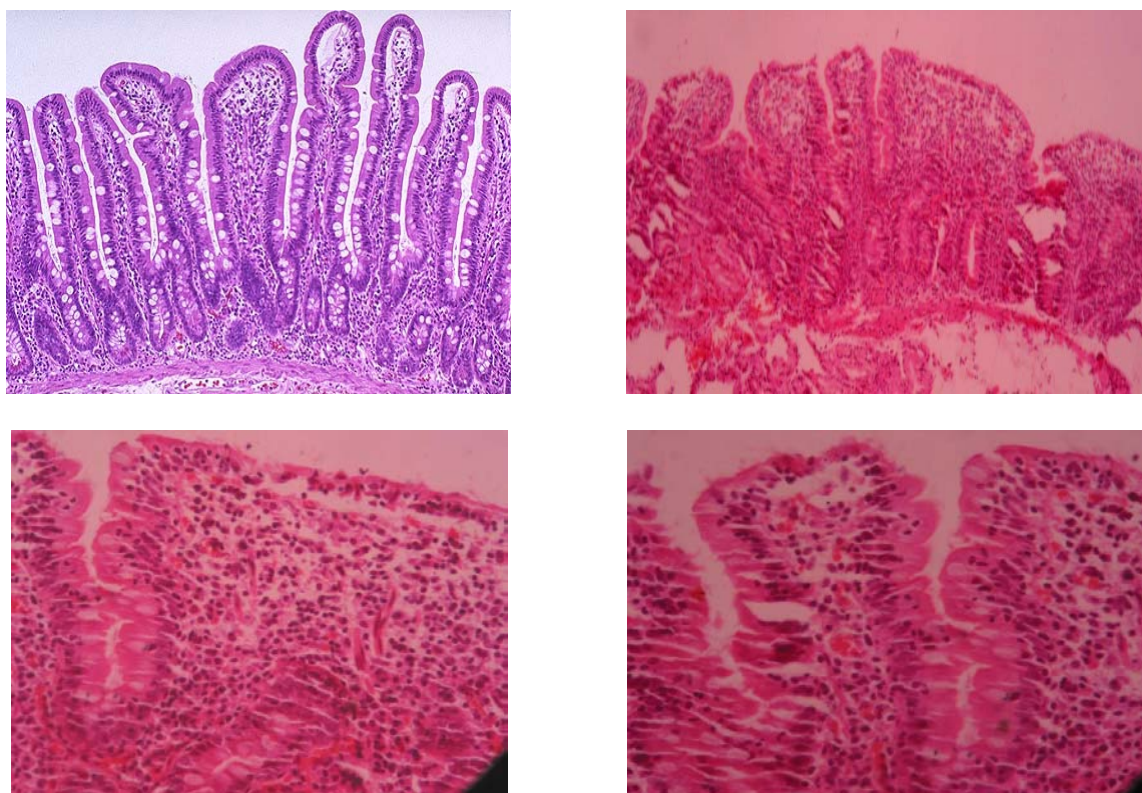
Los hallazgos endoscópicos del tracto digestivo superior en la EC incluyen la pérdida de las vellosidades, la observación de un patrón mucoso en mosaico, micronodularidad, y una vascularización visible (Figura 1). Sin embargo, el aspecto endoscópico descrito no es específico para la EC, pues hallazgos similares se pueden observar en la gastroenteritis eosinofílica, la giardiasis, y el *esprúe* tropical, entre otras enfermedades.

La biopsia es necesaria para definir la presencia, y extensión, de las afectaciones de la mucosa yeyunal. Entre los aspectos histológicos asociados al diagnóstico de la EC se pueden citar la atrofia de vellosidades con hiperplasia de las criptas, incremento de la actividad mitótica, disminución de la maduración de las células epiteliales, hiperplasia de las células de Paneth,

¹ Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica.

incremento del número de linfocitos intraepiteliales; y aumento del número de células plasmáticas de la lámina propia. El espectro de lesiones morfológicas que pueden observarse en la EC va desde una arquitectura relativamente normal con linfocitosis en el epitelio de superficie, acompañada (o no) de hiperplasia de las criptas; atrofia de vellosidades; hasta un aplanamiento de la mucosa yeyunal, con marcada atrofia (Figura 2). El aspecto histológico de la mucosa yeyunal puede variar dependiendo de las cantidades de gluten presentes en la dieta del enfermo.

Figura 2. Cambios histológicos observados en la Enfermedad celíaca. En el sentido de las manecillas del reloj: Arriba, izquierda: Mucosa yeyunal de aspecto normal. Arriba, derecha: Atrofia vellositaria, acompañada de hiperplasia de las criptas, y aumento de los linfocitos intraepiteliales. Abajo, derecha: Presencia de una población aumentada de linfocitos en el epitelio yeyunal. Abajo, izquierda: Infiltrado linfoplasmocitario de la lámina propia de la mucosa.



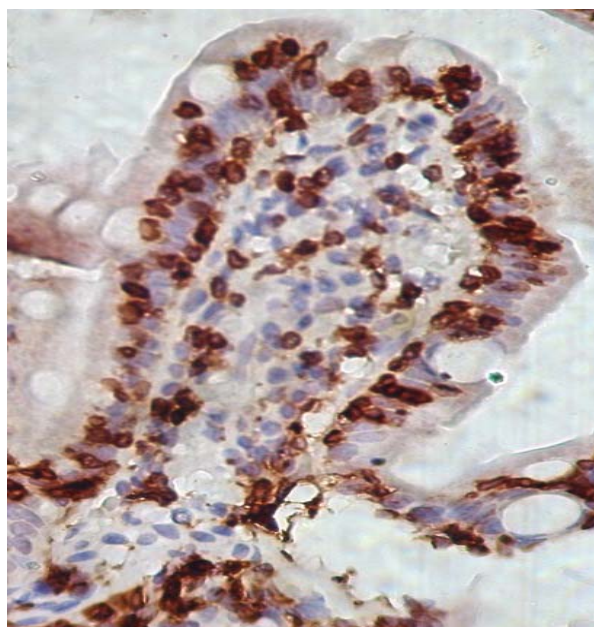
Los cambios en la mucosa yeyunal se han ordenado en un sistema de clasificación propuesto por Marsh en 1990 para optimizar el diagnóstico de la EC (Tabla 1). El sistema comprende 4 estratos de clasificación que oscilan desde una mucosa de aspecto normal (Tipo 0) hasta el aplanamiento de la mucosa con deposición de colágeno (Tipo 4). El diagnóstico de EC suele hacerse ante una atrofia parcial de vellosidades con un aumento de los linfocitos intraepiteliales (Tipo 2). En la EC los enterocitos muestran cambios inespecíficos que incluyen la atenuación de la chapa estriada (integrada por las microvellosidades), lo que le confiere un aspecto cuboidal, vacuolización supranuclear, basofilia citoplasmática, y pérdida de la polaridad. Las células caliciformes son normales, o pueden estar incrementadas en número.

Tabla 1. Sistema de clasificación de los cambios observados en la mucosa yeyunal.

Tipo 0	Normal
Tipo 1	Arquitectura normal Aumento del número de los linfocitos intraepiteliales
Tipo 2	Atrofia vellositaria parcial, acompañada de hiperplasia de las criptas
Tipo 3	Atrofia vellositaria completa
Tipo 4	Lesión mucosal terminal con deposición de Colágeno

La linfocitosis intraepitelial es el marcador histológico de la EC, incluso en ausencia de atrofia de las vellosidades. Los linfocitos intraepiteliales del intestino delgado están constituidos por una población heterogénea de linfocitos T. En los sujetos normales la mayoría de los linfocitos intraepiteliales son CD3+, además de un componente pobre de linfocitos CD4+. El inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales incrementados en la EC muestra una positividad Cd3+ y Cd8- (Figura 3).

Figura 3. Exposición de los linfocitos intraepiteliales aumentados en la mucosa de un paciente diagnosticado de Enfermedad celíaca tras inmunotinción específica.



Microfotografía: Cortesía del autor.

El sistema de clasificación de Marsh ha sido modificado para incorporar el conocimiento de la distribución de los linfocitos intraepiteliales (Tabla 2). El conteo de los linfocitos intraepiteliales debe realizarse en cortes bien orientados de la mucosa yeyunal, de 3 a 4 micras.

El epitelio normal del intestino delgado contiene alrededor de 20 linfocitos por 100 enterocitos en cortes coloreados con Hematoxilina/Eosina. Un incremento del número de linfocitos puede observarse normalmente alrededor de los folículos y acúmulos linfoides. De acuerdo a la clasificación modificada de Marsh para el diagnóstico de la EC, el incremento en el número de los linfocitos intra-epiteliales se define como más de 40 linfocitos por cada 100 enterocitos.

Tabla 2. Sistema modificado de clasificación de los hallazgos en la mucosa yeyunal para el diagnóstico de la Enfermedad celíaca.

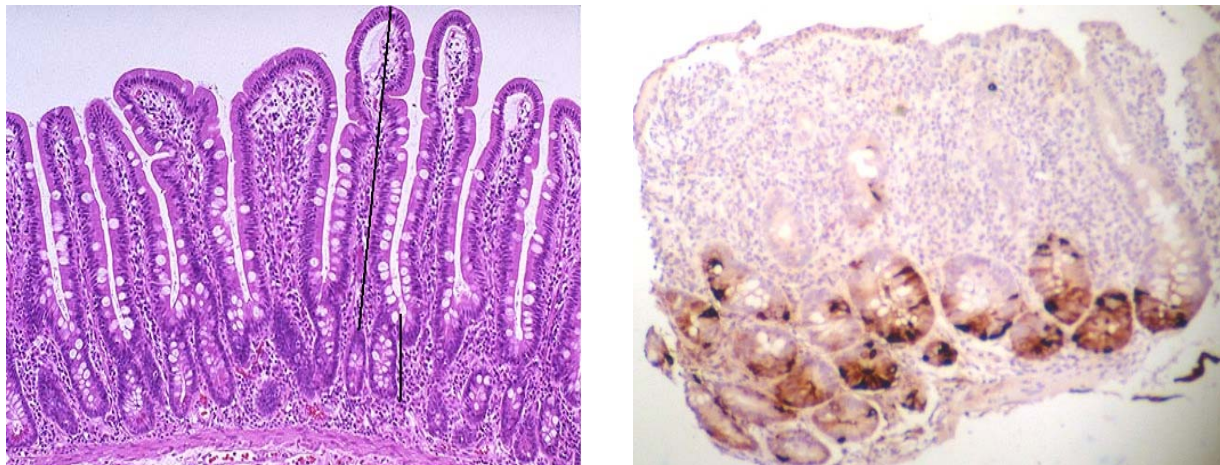
Tipo	LIE/100 células epiteliales superficiales	Cripta	Vellosidad
Tipo 0: Normal	< 30	Normal	Normal
Tipo I: Infiltrativo	> 40	Normal	Normal
Tipo II: Hiperplásico	> 40	Hiperplásica	Normal
Tipo IIIA: Atrofia vellositaria parcial	> 40	Hiperplásica	Atrofia leve
Tipo IIIB: Atrofia vellositaria subtotal	> 40	Hiperplásica	Atrofia marcada
Tipo IIIC: Atrofia vellositaria total	> 40	Hiperplásica	Ausente
Tipo IV: Hipoplásico		Hipoplásica	Ausente

LIE: Linfocitos intraepiteliales.

No obstante, la utilidad diagnóstica de este marcador es limitada debido a la baja especificidad. La linfocitosis intraepitelial no es patognomónica de la EC, y puede verse en otras afecciones como la infección por *Helicobacter pylori*, giardiasis, las enfermedades vasculares del colágeno, la enteropatía asociada con el SIDA, las enteropatías autoinmunes, los cuadros de deficiencia de IgA, la enteritis linfocítica, el síndrome del asa ciega, el efecto de las drogas antiinflamatorias no esteroideas, el sprue tropical, y la intolerancia a la caseína de la leche de vaca, y la hipogammaglobulinemia, por citar algunos ejemplos.

Visto todo lo anterior, debe insistirse en que el diagnóstico de la EC no debe ser realizado exclusivamente basado solamente en los hallazgos histológicos de la mucosa yeyunal, debido a que otras enfermedades pueden simular estos cambios (Tablas 3-4). La severidad de los cambios histológicos no se correlaciona con los signos y síntomas clínicos de la enfermedad. Sin embargo, la severidad de las alteraciones histológicas sí se correlaciona con la severidad clínica de la enfermedad. Los pacientes celíacos con atrofia severa de las vellosidades, pero afectación limitada y escasa del intestino delgado, pueden ser asintomáticos. Cambios histológicos mínimos, pero que involucren grandes segmentos del intestino delgado, pueden estar asociados a síntomas clínicos de la EC.

Figura 4. Diagnóstico histológico de la EC. Izquierda: Relación Altura de la vellosidad:profundidad de la cripta. Derecha: Tinción específica de las células de Paneth.



El error de muestreo también puede ser causa de aumentos inespecíficos de los linfocitos intraepiteliales. Como las lesiones mucosales en la EC pueden ser en parches, se orienta la obtención de ponches múltiples de biopsia bien orientados. Asimismo, la mala orientación de la vellosidad en el corte de la mucosa yeyunal también puede resultar en lecturas incorrectas.

Tabla 3. Procesos que simulan los hallazgos histológicos de la Enfermedad celíaca.

• Gastroenteritis infecciosa.	• Enfermedad de inclusión de microvellosidades.
• Giardiasis.	• Dermatitis herpetiforme.
• Intolerancia a la leche.	• Enteritis viral.
• Enteropatía por radiación.	• Enteropatía familiar.
• Sensibilidad a la soya.	• Linfomas intestinales.
• Enteropatía asociada al SIDA.	• <i>Sprue</i> colágeno.
• Malnutrición a tipo <i>kwashiorkor</i> .	• Enteritis isquémica.
• Enfermedad de Crohn.	• Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano.
• <i>Sprue</i> tropical.	• Efecto de drogas.
• Gastroenteritis eosinofílica.	• Enteritis autoinmune.
• Síndrome de Zollinger-Ellison.	• Enfermedad de injerto contra huésped.
	• Inmunodeficiencia variable común.

La relación entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta es otra característica a explorar en la biopsia de la mucosa yeyunal para el diagnóstico de la EC (Figura 4). Se acepta como normal un cociente altura de la vellosidad:profundidad de la cripta entre 1:3 – 1:5. Cocientes menores de 1:3 representan una atrofia de las vellosidades.

Las células endocrinas y las células de Paneth de las criptas están frecuentemente incrementadas en número en la EC, y con una distribución irregular (Figura 4). Estos cambios progresan hasta provocar un aplanamiento de la mucosa y expansión de las criptas. Se ha

postulado que el incremento de las células endocrinas es un proceso selectivo. La hiperplasia de las células endocrinas puede contribuir a la diarrea presente en los celíacos.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la Enfermedad celíaca. No se pretende que sea una lista exhaustiva.

Enteropatía autoinmune	Daño de las criptas, que puede evolucionar hasta la destrucción de las mismas. Se presentan anticuerpos anti-enterocitos en el 50% de los pacientes. Se observa preferentemente en niños.
<i>Sprue</i> tropical	Ausencia de anticuerpos antiendomiso. Respuesta al tratamiento con antibióticos y ácido fólico.
Inmunodeficiencia común variable	Disminución/Ausencia de células plasmáticas. Marcada hiperplasia linfoide nodular.
Intolerancia a proteínas de la dieta: huevo, leche de vaca	Incremento de eosinófilos en la lámina propia. Presencia de otras manifestaciones alérgicas: asma, atopía. Respuesta a la eliminación de las proteínas de la dieta.
Enfermedad de Crohn	Ausencia de daño de las criptas. Inflamación focal. Presencia de granulomas en el epitelio.
Linfoma intestinal	Infiltrado linfoide atípico. Elevado índice de sospecha clínica. Demostración de masas tumorales en estudios imagenológicos.

CONCLUSIONES

La biopsia de la mucosa yeyunal sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la EC. La constatación de una atrofia vellositaria total, que resulta en una mucosa aplanada, junto con hiperplasia de las criptas y aumento de los linfocitos intraepiteliales, establece por sí mismo el diagnóstico de la EC en un sujeto susceptible genético. No obstante, se debe aclarar que los hallazgos histopatológicos de la mucosa yeyunal son inespecíficos, y pueden observarse en otras afecciones. Por otro lado, se pueden presentar enfermos celíacos con cambios mínimos en la mucosa yeyunal. En consecuencia, el diagnóstico anatomo-patológico no puede estar desvinculado del contexto clínico en el que se inserta el enfermo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
2. 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.

Anexo. El espectro clínico de la Enfermedad celíaca. Se han descrito varias formas de la EC teniendo en cuenta los hallazgos de la biopsia de la mucosa yeyunal, el estado de los marcadores serológicos y la sintomatología clínica.

Forma	Hallazgos en la biopsia	Marcadores serológicos	Sintomatología clínica
Típica o clásica	Atrofia total de las vellosidades Mucosa de aspecto plana Aumento de linfocitos intraepiteliales	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Enteropatía sensible al gluten Mala absorción intestinal
Latente	Arquitectura vellositaria normal Aumento de los linfocitos intraepiteliales Desarrollan atrofia vellositaria más tarde	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Variantes: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes diagnosticados en la infancia, que se recuperaron con una dieta libre de gluten. La enfermedad permanece latente aún con una dieta normal. • Pacientes que se presentan en el momento del diagnóstico con una mucosa normal, aún ingiriendo gluten. Los aspectos típicos de la EC se desarrollan más tarde. La conversión del estado latente de la EC en la forma activa se produce frecuentemente por deficiencias nutricionales, complicaciones de un tumor, infecciones, cambios ambientales, cirugía, trauma y embarazo, entre otras.
Silente	Atrofia total de las vellosidades Mucosa de aspecto plana Aumento de linfocitos intraepiteliales	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Asintomáticos
Potencial	Arquitectura vellositaria normal Recuento normal de linfocitos intraepiteliales	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Asintomáticos Se incluyen los familiares de primer grado de los celíacos diagnosticados
Refractaria	Atrofia vellositaria severa, persistente aún con una Dieta Libre de Gluten	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Sintomatología persistente después de 6 meses con una Dieta Libre de Gluten
Atípica	Cambios variables en la mucosa yeyunal	Anti-EMA: Positivos AATGt: Positivos	Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad: Baja talla, anemia refractaria, infertilidad