

ENTERITIS MICROSCÓPICAS

Microscopic enteritis

Pérez Rodríguez E, Villar Pastor C

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Resumen

Las lesiones mínimas de la mucosa del intestino delgado son cambios caracterizados por un incremento del número de linfocitos intraepiteliales, con o sin hiperplasia críptica y con arquitectura vellosa conservada. Se asocian a múltiples condiciones, desde intolerancias alimentarias a infecciones, fármacos, problemas autoinmunes, y otros, con diferentes perfiles clínicos y manifestaciones que pueden complicar la formulación de un diagnóstico diferencial.

Es necesario tener en cuenta la historia del paciente, la evaluación sintomática, y el estudio histológico, con una estrecha colaboración del clínico con el patólogo.

El objetivo de esta revisión es caracterizar estas lesiones, habitualmente consideradas como inespecíficas, para obtener una visión de conjunto de su relevancia clínica.

Palabras clave: enteritis microscópica, enteritis linfocítica, linfocitosis duodenal.

Abstract

Minimal lesions of the mucosa of the small intestine are characteristic changes due to an increase in the number of intraepithelial lymphocytes, with or without cryptic hyperplasia and with preserved villous architecture. They are associated with multiple conditions, from food intolerances to infections, drugs, autoimmune problems, and others,



Esperanza Pérez Rodríguez
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
espeperezr@gmail.com

with different clinical profiles and manifestations that can complicate the formulation of a differential diagnosis.

It is necessary to take into account the history of the patient, the symptomatic evaluation, and the histological study, with close collaboration between the clinician and the pathologist.

The objective of this review is to characterize these lesions, usually considered non-specific, in order to obtain an overview of their clinical relevance.

Keywords: microscopic enteritis, lymphocytic enteritis, duodenal lymphocytosis.

Introducción

Las condiciones inflamatorias microscópicas que afectan el tracto gastrointestinal incluyen las lesiones eosinofílicas, linfocíticas, colágenas, y otras alteraciones autoinmunes.

La enteritis microscópica (EM en adelante), es una categoría diagnóstica descrita por primera vez en 2009¹. Clínicamente se caracteriza por malabsorción sintomática o deficiencias más sutiles. A nivel histológico, la arquitectura vellositaria está conservada pero el epitelio presenta infiltración variable de linfocitos pequeños, y puede haber hiperplasia críptica. Estas anomalías pueden extenderse a cambios microvellositarios a nivel submicroscópico, con incrementos en células plasmáticas, eosinófilos y otras células inflamatorias. Las etiologías más relevantes incluyen la enfermedad celiaca (EC), la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) con cambios microscópicos o submicroscópicos, la inmunodeficiencia variable común, enteropatía parcheada, infecciones parasitarias, infección por *H. Pylori*, drogas incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI).

El concepto de Enteritis Microscópica ha surgido de la clasificación de Marsh aludiendo a las lesiones calificadas como no específicas (Marsh 0-2). La mucosa intestinal normal contiene normalmente 11-25 linfocitos intraepiteliales (LIE) por cada 100 enterocitos. Marsh vio que la técnica empleada para el recuento, y factores como el peso, la presión arterial,

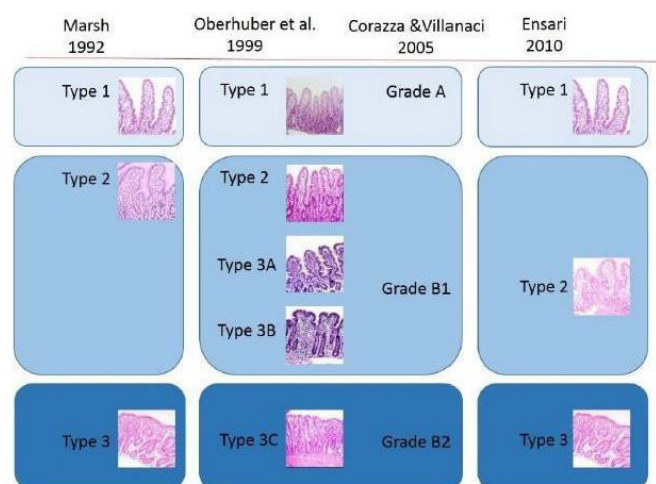
la secreción ácida entre otros influyen en su número, por lo que no se puede hablar de un valor de corte normal, sino de su variación en función de un tratamiento específico, como la dieta sin gluten (DSG) en el caso de la EC. El significado clínico de la EM está siendo mejor conocido en la enfermedad de Crohn, en donde puede observarse pérdida de peso no relacionada con la severidad del daño de la mucosa duodenal.

En 2012 se propuso celebrar un consenso con el objetivo de caracterizar esta entidad de forma adecuada. Se configuró un grupo de estudio formado por expertos patólogos y gastroenterólogos y en 2015 se publicó un documento (Consenso de Bucarest)² cuyas conclusiones permanecen vigentes y se expondrán a lo largo de esta revisión. Se establecieron 5 grados de consenso. Se consideró unanimidad cuando había grados de concordancia mayor de 75%. Según ello, la EM es una condición histopatológica que afecta al intestino delgado caracterizada por cambios microscópicos y submicroscópicos que pueden conducir a deficiencias de micronutrientes. Representaría también el estadio inicial de anomalías mucosas en varias condiciones inflamatorias.

Recientes avances en las técnicas de tinción inmunohistoquímica han incrementado la detección de otras anomalías descritas previamente por Marsh y otros (Figura 1). Los daños mucosos previamente definidos como funcionales y no específicos afectan al duodeno, yeyuno y/o íleon. Es bien sabida la ausencia de correlación entre la gravedad clínica y los cambios histológicos, por ejemplo en la EC. Si bien sigue siendo válida la descripción y clasificación de Marsh para describir estas lesiones, se pueden presentar otros cambios no descritos por él, como alteración en la tasa de receptores de células T alfa, beta y gamma delta o sobreexpresión del receptor de IL -2 con activación linfocitaria, y que en muchos casos se incluirían en el estadio Marsh 0. Por tanto una mucosa normal no excluye un proceso subyacente, y además el término “inespecífico” de las fases tempranas de la EC sería inapropiado ya que cada biopsia reflejaría cambios patológicos y fisiológicos particulares limitados al momento de la misma.

Etiología

Existe un consenso absoluto en afirmar que la EM es un proceso inflamatorio multifactorial. Los factores etiológicos que inician el reclutamiento y activación



Alteraciones histológicas en la enfermedad celíaca según clasificaciones de diversos autores (Grupo de trabajo de Ensari et al³).

Figura 1

por IgE con activación celular principalmente mastocitaria frente a estas proteínas en la luz intestinal. La naturaleza y tiempo de reacción que siguen a la exposición epicutánea al gluten son la base del diagnóstico. La sensibilidad al gluten no celiaca se considera una condición que no cumple los criterios para celiaquía o alergia pero responde a dieta sin gluten. Su patogénesis no es bien conocida aún pero implica una respuesta innata exacerbada, que necesita aún investigarse.

La EM es un hallazgo frecuente en la enfermedad celíaca, sin que exista correlación de los síntomas con el grado de enteropatía hallado. El reconocimiento de hallazgos muy sutiles es muy importante para no atribuir los síntomas a un trastorno funcional. Debe recalcarse que la atrofia vellositaria puede darse en sujetos asintomáticos o persistir a pesar de mejoría clínica tras tratamiento. Además, la evolución de una enteropatía leve a una atrofia vellositaria franca no tiene por qué asociarse a un deterioro clínico o una deficiencia de micronutrientes.

Infección

Además de causar la úlcera péptica, la gastritis no autoinmune, el linfoma MALT y el cáncer gástrico, la infección por *H. Pylori* es también una causa prominente de EM. Mirbagheri et al.⁷ encontraron que esta infección se asoció con la presencia y severidad de duodenitis microscópica en pacientes con dispepsia funcional. Un estudio prospectivo con 90 pacientes encontró como única causa de EM a la infección por *H. Pylori* en una cuarta parte de ellos. Además se ha postulado como la etiología más frecuente en pacientes con duodenitis linfocítica que cursan con dolor abdominal.

Santolaria et al.⁸ encontraron sobrecrecimiento bacteriano en 22% de los pacientes con DL. La carga bacteriana en el intestino delgado puede causar EM deplecionando nutrientes necesarios para el funcionamiento normal de la mucosa, o generando productos tóxicos metabólicos.

El esprúe tropical, la malabsorción postinfecciosa y las infecciones parasitarias incluyendo la giardiasis y los oxiuros son causas menos prevalentes en nuestro medio.

Terapias medicamentosas

Los tratamientos con AAS y AINE son causas ampliamente reconocidas de EM, informándose de

de LIE, se han enumerado, y posiblemente suponen un perfil único proinflamatorio de citoquinas y de antígenos desencadenantes.

Aziz y Brown^{4,5} encontraron alguna causa evidente de afectación en al menos dos tercios de los pacientes. Hasta en 44% se hallaron múltiples causas coexistentes⁶.

Trastornos relacionados con el gluten

Las alteraciones relacionadas con el gluten con enteritis microscópica incluyen la enfermedad celíaca con cambios microscópicos mínimos, alergia al trigo/cebada y sensibilidad al gluten no celiaca. Son una de las causas etiológicas mayores de EM, afectando al intestino delgado y otros órganos de diferentes formas. El factor desencadenante es la exposición a proteínas componentes del trigo y especies asociadas de centeno y cebada. La avena es segura en la mayoría de los pacientes. Las respuestas inmunes innatas y adaptativas conducen a varias anomalías y síntomas en personas genéticamente susceptibles.

Hay diferentes mecanismos en los subtipos de intolerancia al gluten. En el caso de la celiaquía la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas estimula la inmunidad adaptativa por deamidación de la transglutaminasa tisular, formación del complejo HLA – DQ2 y activación de células T. En cambio, la alergia al trigo resulta de una reacción mediada

prevalencias de hasta de 14% de los pacientes con linfocitosis duodenal. El daño epitelial puede deberse a exposición local a la droga ingerida o recirculación entero hepática y/o acciones sistémicas tras su absorción. Aunque los mecanismos in vitro del daño intestinal inducido por AINE requieren más investigación, en modelos murinos se ha identificado isquemia causada por el enlentecimiento del flujo sanguíneo y daños microvasculares superficiales. Previa a la ulceración mucosa se ha observado acortamiento vellositario y edematización endotelial que pueden representar daños precoces inducidos por estos medicamentos.

El Olmesartan se ha implicado también en una enteropatía semejante al esprúe, severa, que podría en sus fases iniciales producir este tipo de cambios^{9,10}.

Los fármacos inhibidores de punto de control inmunitario recientemente se han visto también relacionados con cambios en la mucosa intestinal similares a la enfermedad celiaca¹¹.

Condiciones inflamatorias sistémicas

Las anomalías microscópicas podrían ser la presentación o al menos la fase temprana de algunas enfermedades inflamatorias incluyendo la enfermedad inflamatoria crónica intestinal y la colitis microscópica. También la sarcoidosis se ha visto que puede estar implicada en EM⁴. Vidali et al.¹² identificaron duodenitis microscópica en 26,6% de pacientes con colitis ulcerosa e incremento significativo de linfocitos intraepiteliales CD3+ y CD8+ y células mononucleares en la lámina propia comparada con pacientes control sanos. En ocasiones la EM puede ser un hallazgo no específico que conduce al diagnóstico de una condición inflamatoria crónica.

Enfermedades autoinmunes

Varias condiciones autoinmunes se han asociado con EM, tales como la artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, psoriasis y esclerosis múltiple. Los cambios mucosos pueden ser el resultado de una enteropatía autoinmune asociada, caracterizada por elevación de anticuerpos contra células epiteliales. Por otra parte, la incidencia de EC es mayor en pacientes con enfermedad autoinmune, por lo que es necesaria en estos casos una evaluación cuidadosa.

Enteritis microscópicas y malabsorción

La malabsorción es debida a la activación de citoquinas sistémicas o locales que producen inhibición en la captación de micronutrientes. Brar et al.¹³ encontraron que la presentación clínica en la enfermedad celiaca no se correlaciona con el grado de daño mucoso. El factor de necrosis tumoral alfa y la interleukina -1, (IL-1), citoquinas pro inflamatorias clave, pueden actuar directamente en la mucosa intestinal causando malabsorción. Esto se ha observado por ejemplo en procesos malignos no intestinales en los que las citoquinas sistémicas están incrementadas¹⁴. De forma parecida la IL- 6 puede alterar el transporte de hierro en los enterocitos por acción directa local o indirectamente vía inducción de hepcidina. Esto se ha visto en pacientes con EC activa comparados con controles inactivos.

Estudios futuros clarificarán el papel de las citoquinas en la función absorptiva.

Aunque, tal como se ha reiterado, no se ha visto correlación de la presentación clínica con el grado de atrofia vellositaria, Brar et al. también encontraron en su estudio retrospectivo de 499 pacientes que los pacientes con atrofia parcial tenían mayores niveles de hemoglobina y densidad mineral ósea que los pacientes con atrofia subtotal o total. Esto se puede explicar por la progresión de la inflamación con daño acumulativo. Los síntomas gastrointestinales podrían ser la manifestación aguda de malabsorción de micronutrientes que se correlaciona con la severidad de la inflamación en ese preciso momento, aunque la tasa de absorción de micronutrientes puede no correlacionarse con el grado de atrofia vellositaria pues no refleja la duración de la inflamación.

Se precisan más estudios para probar esta teoría y confirmar que la capacidad de absorción de micronutrientes no se relaciona con el grado de daño macroscópico en el intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

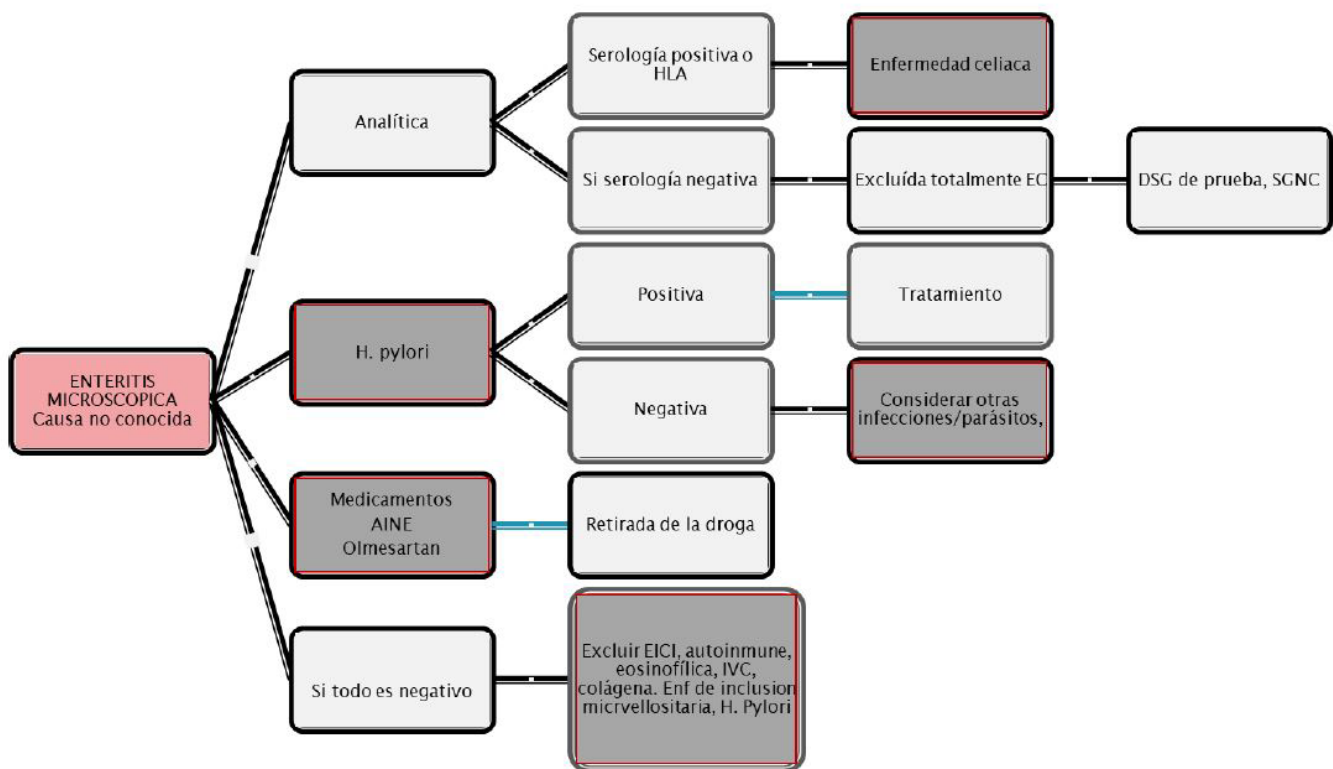
Existe unanimidad en cuanto a que el término de Enteritis Microscópica puede proponerse en casos de cambios Marsh 0 – II con datos clínicos, serológicos, genéticos e histológicos

concluyentes o no de una etiología específica. Se propone para la investigación en casos en que inicialmente no se encuentra una causa conocida el algoritmo que se presenta (Figura 2).

El diagnóstico de la etiología subyacente se basa en una historia cuidadosa, exploración detallada, e investigación en casos sospechosos. Los hallazgos iniciales suscitarán las sucesivas investigaciones. La historia clínica y exploración física deben prestar atención especial a cualquier condición inflamatoria, drogas, y variación de los síntomas por determinados alimentos. Se debe investigar sobre la presencia de posibles manifestaciones extraintestinales de una enfermedad inflamatoria crónica intestinal oculta, tales como artritis, enfermedad ocular inflamatoria y alteraciones dérmicas. Los medicamentos recientes y actuales se deben revisar, incluyendo AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y otros. No está claro el tiempo

necesario para que la mucosa se normalice tras la exposición a fármacos. Muchos pacientes han probado diferentes dietas para mejorarse ya sea por indicación médica o por propia iniciativa, o han modificado sus hábitos dietéticos para perder peso, siendo útil cualquier información sobre el efecto de estas modificaciones en los síntomas. La mejoría con la supresión del gluten o la lactosa sugiere una intolerancia subyacente a gluten. Además, hay que tener en cuenta que la supresión del gluten influye en los resultados de los test de anticuerpos o biopsias intestinales previas.

Los síntomas intestinales pueden incluir malestar, flatulencia, esteatorrea, diarrea crónica o estreñimiento. Puede haber manifestaciones sistémicas como letargia o fatiga y pérdida de peso. Pueden observarse en la analítica elevación de transaminasas y las deficiencias de diferentes micronutrientes. Algunos estudios, como el de Fritscher-Ravens *et al.*¹⁵ sugieren que el síndrome de



Algoritmo diagnóstico propuesto en la enteritis microscópica Adaptado de Rostami . Consenso Bucarest².

Figura 2

intestino irritable puede presentarse con enteropatía leve y se ha visto que casos etiquetados como tal presentaban cambios como incremento de los espacios intercelulares, de linfocitos intraepiteliales y de la permeabilidad intestinal con la exposición a antígenos alimentarios, siendo los síntomas idénticos a los que se asocian a daño grave de la mucosa.

También se coincide unánimemente en que el estudio en caso de sospecha debe incluir analítica rutinaria con hemograma, perfil renal, hepático y óseo, hierro, folato, B12 y TSH, inmunoglobulinas séricas, serología de celiaquía, investigación de *H. Pylori*, y tipado HLA. Estas investigaciones iniciales pueden ayudar a establecer la etiología y evaluar la deficiencia de micronutrientes, detectar anemia, alteraciones hidroelectrolíticas o en el perfil hepático que apunten a patologías autoinmunes, colestasis por cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante asociada a enfermedad inflamatoria crónica intestinal, o enfermedad tiroidea. Varios estudios han demostrado que la sensibilidad de los anticuerpos para la celiaquía es pobre en casos de enteropatía leve¹⁶, pudiendo ser útil por ello el tipado genético de los alelos HLA de riesgo. El HLA DQ2 y DQ8 está presente también en 25- 40% de la población general sana, por lo que tiene más valor para excluir esta enfermedad en caso de ser negativo. Evaluar una EC concomitante es especialmente importante en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente, dada su prevalencia aumentada en estos casos y las múltiples etiologías de EM coexistentes. Cuando la serología es negativa y no hay causa clara se suele recomendar una prueba con dieta sin gluten para descartar una posible sensibilidad al mismo no celiaca subyacente. En un estudio se vio que más de una tercera parte de los pacientes con duodenitis linfocítica y genotipo negativo responden a la supresión de gluten¹⁵. Sin embargo otros proponen comenzar DSG en lesiones Marsh I y II sólo si la serología se hace positiva. Para el diagnóstico y manejo de la SGNC se ha propuesto el protocolo de Salerno¹⁷.

Otras pruebas que se recomiendan incluyen la colonoscopia, idealmente con intubación del íleon y biopsias múltiples aleatorias para descartar colitis microscópica (CM) (consenso 80%). Esta última puede tener síntomas similares y además ser alguna vez precursora de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Una detección precoz y un tratamiento específico pueden minimizar complicaciones a largo plazo.

En la Enteritis Microscópica es necesaria la endoscopia alta con múltiples biopsias duodenales, al menos 4 de segunda porción y dos de la primera porción en casos de alto riesgo de EC, además de biopsias adicionales para investigación de infección por *H. Pylori* y de gastritis linfocítica. En un estudio retrospectivo de 132.352 pacientes sin EC conocida, un mínimo de 4 biopsias fue significativamente más efectivo para llegar a ese diagnóstico, definiéndolo como hallazgo de alteraciones Marsh estadio III a/b/c, comparado con un menor número de biopsias. (1.8% vs 0.7%, $P < 0.0001$)¹⁶. Se encontraron lesiones Marsh I y II en 4,5% de los pacientes aunque la causa no fue informada. En presencia de atrofia parcheada puede haber una ventaja adicional si se incluyen biopsias de bulbo. En un estudio en población pediátrica se observó incluso que los cambios pueden manifestarse únicamente en esta localización hasta en 31% de los casos. Las muestras deben ser examinadas por un patólogo experto en patología gastrointestinal. Deben poder valorarse un mínimo de 3-5 vellosidades bien orientadas (consecutivas si es posible). El recuento de linfocitos intraepiteliales se debe realizar en 300-500 enterocitos, en 3-5 áreas seleccionadas al azar, de las células epiteliales en la mitad o tercio distal de las vellosidades, considerándose como límite de la normalidad cuando es superior a 25 linfocitos por 100 enterocitos (Figura 3).

Las biopsias gástricas de antro y cuerpo para detectar gastritis linfocítica y test para *H. Pylori* están indicadas para el diagnóstico de esta causa tan común de EM, al igual que los estudios de síntomas de dispepsia.

La EM puede progresar a enfermedad celiaca franca en pacientes genéticamente predispuestos. El seguimiento regular tras el diagnóstico de esta patología es vital para detectar las causas tratables silentes y las deficiencias nutricionales¹⁸.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM depende de la etiología.

Evidentemente el tratamiento cardinal en la EC es la DSG, siendo esta recomendación menos estricta en la SGNC. Cuando no hay mejoría puede requerirse repetir la serología y las biopsias. El intervalo recomendado para repetir la biopsia

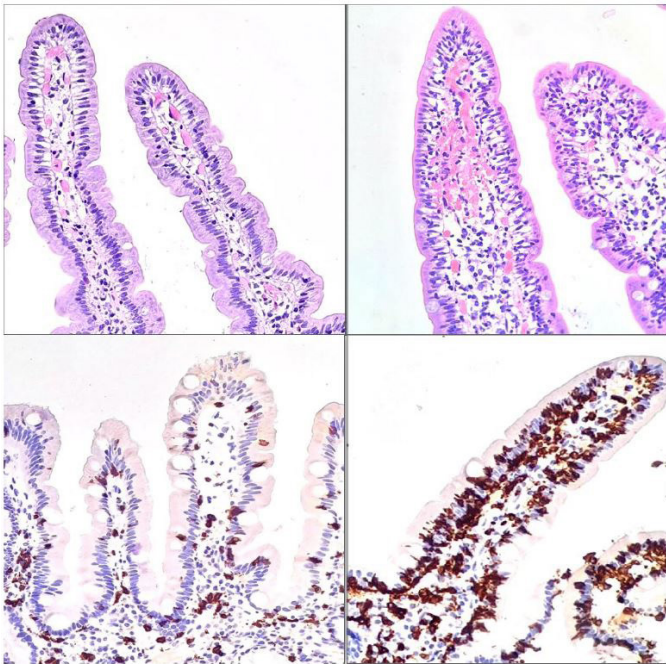


Figura 3

Izquierda mucosa normal. Derecha Linfocitosis intraepitelial. Arriba tinción hematoxilina- eosina. Abajo tinción CD3.

alivio sintomático, aunque algunos pacientes pueden requerir terapia con corticosteroides.

Las patologías sistémicas inflamatorias o autoinmunes deben tratarse de forma específica por sus especialistas adecuados.

Es importante revisar la progresión y repetir la endoscopia alta para confirmar la respuesta. Esto es especialmente relevante en pacientes con múltiples etiologías potenciales, en donde puede hacerse un enfoque terapéutico escalonado. La duración de un tratamiento no eficaz debe minimizarse en lo posible.

En los casos idiopáticos no hay un tratamiento específico. Aunque muchas veces la linfocitosis intraepitelial puede autolimitarse espontáneamente, siendo esto más frecuente en la población pediátrica no siempre ello conlleva la resolución de los síntomas. Se necesitan más estudios para definir mejor la historia natural y significado clínico de la enteritis microscópica particularmente si representa un precursor de otras patologías como el linfoma, que sí se sabe asociado a la EC, motivo por el cual, mientras, se recomienda su seguimiento.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En los últimos años se ha incrementado el número de informes anatomopatológicos que identifican EM, de la mano de los avances en técnicas inmunohistoquímicas y el incremento de casos de pacientes que se someten a estudios endoscópicos. Esto ha creado incertidumbre a la hora de interpretar los hallazgos en la práctica clínica. El consenso de expertos de Bucarest emitió una serie de recomendaciones basadas en la evidencia con idea de ayudar en el diagnóstico, la investigación y el manejo de las EM.

- Las enteritis microscópicas son una condición que afecta al intestino delgado, caracterizada por cambios microscópicos y submicroscópicos (Estadios 0-II) de Marsh.
- Incluso las anomalías submicroscópicas pueden dar lugar a deficiencias de micronutrientes y síntomas.

no está bien establecido, pero deben transcurrir al menos seis semanas para observar los cambios.

Las infecciones entéricas detectadas, incluyendo *H. Pylori* deben erradicarse. Esto es importante tanto para el manejo de la EM como para reducir comorbilidades solapadas. La terapia erradicadora de *H. pylori* debe realizarse conforme a las guías actualizadas y las resistencias locales. Algunas infecciones entéricas pueden producir también colitis microscópica. La giardiasis se trata empíricamente con metronidazol, y otras infecciones parasitarias pueden requerir mebendazol o piperazina.

Siempre que sea posible deben suspenderse drogas asociadas a EM como AAS, AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) u Olmesartan. Si no pueden retirarse las drogas más frecuentemente asociadas con esta patología, hay que realizar un seguimiento estrecho con reposición de las deficiencias de nutrientes.

En la enteritis eosinofílica, caracterizada por eosinofilia intestinal inexplicada, la eliminación de alérgenos alimentarios o incluso una dieta elemental puede ser necesaria para un

- La EM se asocia con varias entidades etiológicas reconocidas, que incluyen la intolerancia al gluten, infecciones gastrointestinales, alergias, terapias medicamentosas, enfermedades inflamatorias sistémicas como la EICI, y autoinmunes.
- Ni la severidad de los síntomas en la enfermedad celiaca ni la malabsorción se relacionan con el grado de daño mucoso o la longitud del intestino afectado.
- En presencia de síntomas gastrointestinales o evidencia de malabsorción deberían tenerse en cuenta las lesiones mínimas según la clasificación de Marsh.
- Una evaluación clínica, serológica, genética, e histológica, y en algunos casos con técnicas de imagen pueden ser necesarias para determinar la etiología. Ésta incluye historia y exploración física cuidadosas, serología completa, endoscopia alta con biopsias gástricas, test de *H. Pylori*, biopsias intestinales (4 de segunda porción y 2 de bulbo), en pacientes de alto riesgo, y colonoscopia con biopsias de colon izquierdo y derecho en pacientes seleccionados.
- El tratamiento debe ser dirigido a la etiología subyacente que se sospeche.
- Es importante también una reevaluación periódica, especialmente si los síntomas persisten y mientras la historia natural de la EM permanezca sin conocerse.
- Las investigaciones futuras deberían ir dirigidas a la evaluación del significado clínico, patogénesis de etiologías específicas, historia natural, biomarcadores específicos y secuelas a largo plazo, y las características patológicas /inmunológicas de cada causa que contribuye.

Bibliografía

1. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 245-252 [PMID: 18657490 DOI: 10.1016/j.dld.2008.06.008]
2. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol* 2015 March 7; 21(9): 2593-2604 [PMID: 25759526 ; doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2593]
3. Özakıncı H, Kırmızı A, Savaş B, Kalkan Ç, Soykan I, Çetinkaya H, et al. Classification chaos in coeliac disease: Does it really matter? *Pathol Res Pract* 2016; 122(12): 1174-1178 [doi.org/10.1016/j.prp.2016.08.012].
4. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392-1397 [PMID: 21050242 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x]
5. 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; 130:1020-1025 [PMID: 16831028]
6. Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H, Sainz E, et al. Lymphocytic duodenitis: aetiology and long term response to specific treatment. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 643-648 [PMID: 22497904 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.006]
7. Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SME, Hoseini V. Impact of *Helicobacter pylori* infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2012;57(4):967-72. [doi: 10.1007/s10620-011-1960-z].
8. Santolaria S, Dominguez M, Alcedo J, Abascal M, García Prats MD, Marigil M, et al. Lymphocytic duodenitis: etiological study and clinical presentations]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:565-573 [PMID: 24007857 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.06.003].

9. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732-738 [PMID: 22728033 DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003].
10. Villanacci V, Del Sordo R. Angiotensin II receptor antagonist (Olmesartan) associated gastro-entero-colopathy. The multiform expressions of damage due to this class of drugs. *Dig. Liver Dis*, 2021;53(1260-61) . [DOI:<https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.07.035>].
11. (Del Sordo R, Volta U, Lougaris V, Parente P, Sidoni A, Facchetti M, et al. Histological Features of Celiac-Disease-like Conditions Related to Immune Checkpoint Inhibitors Therapy: A Signal to Keep in Mind for Pathologists. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 3;12(2):395. [PMID: 35204486; doi: 10.3390/diagnostics12020395].
12. Vidali F, Di Sabatino A, Broglia F, Cazzola P, Biancheri P, Vieira FT, et al. Increased CD8+ intraepithelial lymphocyte infiltration and reduced surface area to volume ratio in the duodenum of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 684-689 [PMID: 20201621; doi: 3109/00365521003663662].
13. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39(1): 26-29; discussion 30-32 [PMID: 16982222 DOI: 10.1016/j.dld.2006.07.014].
14. Suzuki S, Goncalves CG, Meguid MM. Catabolic outcome from non-gastrointestinal malignancy-related malabsorption leading to malnutrition and weight loss. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 419-427 [PMID: 15930968 DOI: 10.1097/01.mco.0000172583.25009.ab].
15. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2014;147:1012-1020.e4 [PMID: 25083606 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046].
16. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Giangaspero A, Rendina M, Luigiano C, et al. May Antitransglutaminase Levels Predict Severity of Duodenal Lesions in Adults with Celiac Disease?. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 5;57(11):1212. [PMID: 34833430. doi: 0.3390/medicina5711212].
17. Sergi, C., Villanacci, V. Carroccio, A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol* 6;21(1):5 [PMID: 33407153 doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6].
18. Volta U, Caio G, Ghirardi C, Lungaro L, Mansueto P, et al. Minimal Lesions of the Small Intestinal Mucosa: More than Morphology. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(10):2761-2768. [doi: 10.1007/s10620-020-06571-1].