

## COINTERESAREA MUCOASEI GASTRICE ÎN BOALA CELIACĂ A COPILULUI

KINGA CRISTINA SLĂVESCU, NICOLAE MIU

Clinica Pediatrie II, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

### Rezumat

*Boala celiacă (BC) este o afecțiune inflamatorie cronică, indusă de ingestia de gluten la o populație susceptibilă genetic. Este caracterizată prin atrofie vilozitară, hiperplazia criptelor, infiltrare cu celule mononucleare a laminei propria și limfocitoză intrapitelială la nivelul intestinului subțire. Se asociază cu o incidență crescută a gastritei și anomalii funcționale gastrice, care în trecut au fost atribuite gastritei autoimune. Gastrita limfocitară (GL) este o formă specială de entitate histopatologică, caracterizată de infiltrarea limfocitară intraepitelială (>25 limfocite/100 celule epiteliale, predominant limfocite T CD8+) a mucoasei gastrice, asociată cu un număr variabil de celule inflamatorii mononucleare la nivelul laminei propria. GL este asociată cu numeroase etiologii și diverse boli, cel mai frecvent fiind asociată cu BC și infecția cu *Helicobacter pylori*. GL din BC cuprinde întregul stomac, deși infiltratul limfocitar intraepitelial (ILI) este mai evident la nivelul antrului. În GL, sindromul dispeptic este frecvent. Aspectul endoscopic nu este caracteristic.*

**Cuvinte cheie:** boala celiacă, gastrita limfocitară, infiltrare limfocitară intraepitelială.

### GASTRIC MUCOSAL INVOLVEMENT IN CHILDREN'S CELIAC DISEASE

#### Abstract

*Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory disease induced in genetically susceptible people by the ingestion of gluten. Its characteristics are villous atrophy, crypt hyperplasia, mononuclear cell infiltration of the lamina propria and a pronounced intraepithelial lymphocytes of the small bowel mucosa. Celiac disease is associated with an increased incidence of gastritis and abnormal gastric function which have previously been attributed to an autoimmune gastritis. Lymphocyte gastritis (LG) is defined by the presence of more than 25 intraepithelial lymphocytes per 100 epithelial cells (predominantly CD8+ lymphocytes) and is associated with chronic inflammation in the lamina propria. LG is associated with various etiologies and disease states, most often with the celiac disease and *Helicobacter pylori* infection. In LG associated with coeliac disease, the process of intraepithelial lymphocytosis can involve the whole gastric mucosa, but with a greater degree of lymphocytosis in atrum than in the body. In LG, the dyspeptic symptoms are frequent. The endoscopic appearance is not typical.*

**Keywords:** celiac disease, lymphocytic gastritis, intraepithelial lymphocytes.

Boala celiacă (BC) este o afecțiune inflamatorie cronică caracterizată prin atrofie vilozitară, hiperplazia criptelor, infiltrare cu celule mononucleare a laminei propria și limfocitoză intrapitelială la nivelul intestinului

subțire, indusă de ingestia de alimente care conțin gluten și posibil și de alți factori de mediu, la o populație susceptibilă genetic [1]. Deși modificările determinate de boală sunt descrise cel mai bine la nivelul intestinului subțire (duoden distal și jejun), boala celiacă determină modificări la nivelul întregului tract digestiv, dar spectrul de modificări histopatologice gastrice și manifestările clinice nu sunt clar definite [2]. BC este asociată cu o incidență crescută de

Articol intrat la redacție în data de: 09.12.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 20.01.2011

Acceptat în data de: 26.01.2011

Adresa pentru corespondență: Cristina.Slavescu@umfcluj.ro

gastrită și anomalii funcționale gastrice, care în trecut au fost atribuite gastritei autoimune. Totuși, incidența gastritei autoimune este scăzută la pacienții cu BC [3]. Biopsiile efectuate de la nivelul corpului și antrului pot arăta un aspect de gastrită cronică, cu un infiltrat limfocitar intraepitelial (ILI) moderat sau ușor; uneori, aspectul este normal [4]. ILI este asociat cu depleția de mucus și gastrita cronică, care are de obicei o distribuție superficială și difuză. Alteori, BC este asociată cu gastrita limfocitară și cu colita limfocitară la copii și adulți.

### Definiție

Gastrita limfocitară (GL) a fost descrisă pentru prima dată de Haot și colab. în 1985 [5]. Conform clasificării după sistemul Sydney actualizat, GL este o formă specială de entitate histopatologică, caracterizată prin infiltrarea limfocitară intraepitelială (>25limfocite/100 celule epiteliale) a mucoasei gastrice, asociată cu un număr variabil de celule inflamatorii mononucleare la nivelul laminei proprii. Inițial a fost raportată în contextul gastritei varioliforme, caracterizată prin pliuri gastrice îngroșate, asociate cu ulceratii și noduli difuzi [6].

Carmack și colab. utilizează termenii de „limfocitoză epitelială secundară gastrică” pentru infiltratul limfocitar intraepitelial, care apare în diferite boli, respectiv pe cel de „gastrită limfocitară” pentru forma idiopatică descrisă de Haot [7]. În cele ce urmează, vom folosi termenul de „gastrită limfocitară” pentru orice entitate în care apare infiltrat limfocitar intraepitelial.

### Prevalență

Este o formă rară de gastrită. Studiile inițiale au estimat o prevalență de 0,83-1,4% la adulții cu dispepsie nonulceroasă, 1,6-4,5% la adulții cu gastrită cronică și 3,7% la copiii care au efectuat o endoscopie digestivă superioară pentru diaree, vărsături sau retard ponderal [8,9]. Majoritatea pacienților sunt adulți, cu un vârf al incidenței în decada a 6-a de viață, cu afectarea predominantă a sexului masculin [9].

Wu și colab. au găsit că prevalența GL în BC la populația pediatrică este asemănătoare cu a adulților (31%, respectiv 33%) [10]. Alți autori au decelat grad scăzut de limfocitoză intraepitelială (în jur de 10 limfocite T/100 celule epiteliale) la 10-33% dintre adulți și la până la 50% dintre copiii cu BC [14,18,19].

### Etiologie

GL este asociată cu numeroase etiologii și diverse boli. Ca urmare, GL ar trebui privită ca o entitate histopatologică, mai degrabă decât ca o afecțiune [10]. Cel mai frecvent este asociată cu BC (37-45%) [11] și infecția cu *Helicobacter pylori* (13%) [12].

Relația dintre BC și GL a fost cel mai des investigată. Alsaigh și colab. au investigat 23 de copii cu BC, de la care au prelevat biopsii de mucoasă gastrică. La 16 pacienți au

găsit în zona antrală un număr de limfocite intraepiteliale semnificativ crescut, în comparație cu lotul martor, iar câțiva dintre aceștia au întrunit criteriile de diagnostic pentru GL. În continuare, 4 pacienți au fost reevaluați după excluderea glutenului din dietă și s-a constatat reducerea numărului limfocitelor intraepiteliale la valori comparative cu lotul martor [4].

Hayat și colab. au decelat un HLA similar între BC și GL, HLA-ul DQB1\*0201 și DQ2 cu o prevalență de 70% la pacienții cu GL și 95% la cei cu BC [13]. Feeley și colab. au demonstrat că infecția cu *H pylori* la pacienții cu BC nu crește riscul pentru GL [14].

Alte entități, cum ar fi adenocarcinomul gastric sau limfomul gastric primar, sunt mai rar asociate cu GL [15]. Deși cele mai multe cazuri de GL au fost asociate cu boli imune, infecții sau reacție la agenți intraluminali, aproximativ 20% dintre cazuri au etiologie necunoscută (tabel I).

**Tabel I.** Afecțiuni asociate cu gastrita limfocitară (după Vakiani).

Infecții	<i>Helicobacter pylori</i>
	HIV
Boli imune	Boala celiacă
	Enterocolita limfocitară
	Boala Crohn
	Imunodeficiența comună variabilă
Neoplazii	Limfoame
	Carcinoame
Medicamente	Ticlopidina
Idiopatică	

### Patogeneza GL

Există mai multe teorii care explică dezvoltarea GL. Prima consideră că ar fi o disfuncție imunologică independentă a mucoasei gastrice, ca o intoleranță la diferiți factori de mediu (gliadina, *H pylori*, agenți virali sau alți factori). O altă teorie susține că reacția locală face parte dintr-un proces autoimun general, asociat cu BC [16,17]. Asocierea frecventă a GL cu BC și infecția cu *H pylori* sugerează că ILI constituie un răspuns imun local la antigenele intraluminală [10]. Jevon și colab. sugerează că ILI și inflamația cronică din BC este un răspuns mai degrabă la ingestia de gluten decât la o altă cauză, deoarece limfocitoza intraepitelială și infiltratul din lamina propria regresează după introducerea dietei fără gluten [2].

ILI este constituit predominant din limfocite T CD8+, suferă apoptoză și nu este asociată cu leziuni majore ale celulelor epiteliale [18]. Alte studii sugerează că acest ILI (CD3+ și CD8+) este secundar limfocitelor activate în BC și macrofagelor DR+ din lamina propria. Este posibil ca acest răspuns mediat de limfocitele T să fie responsabil de leziunile mucoasei. Infiltratul este caracteristic crescut în duoden și jejunul proximal. Simptomatologia clinică depinde mai degrabă de extensia afectării intestinului subțire, decât de severitatea afectării mucoasei [2].

Broide și colab. au demonstrat că expresia joasă a markerului CD57 la nivelul limfocitelor din epiteliu,

laminei propria și glandelor mucoase indică faptul că celulele Natural killer (NK) joacă un rol neglijabil în aceste două patologii. Celulele dendritice (CNA42+), care au rolul de celule profesionale prezentatoare de antigen, nu au arătat o expresie crescută în nici una dintre cele două patologii. Aceasta poate indica faptul că procesul de prezentare a antigenului se desfășoară în nodulii limfatici. Ideea este susținută de absența limfocitelor CD4+ (helper) în infiltratul limfocitar din țesuturile afectate [19].

#### Caracteristicile infiltratului intraepitelial limfocitar în GL

Lamina propria a stomacului normal conține puține limfocite, cel mai frecvent limfocite B IgA secretoare, numărul limfocitelor T intraepiteliale fiind de cel mult 1/100 celule epiteliale [19]. Mucoasa gastrică normală nu conține în mod tipic țesut limfoid asociat mucoasei (MALT), dar un număr mic de agregate limfoide pot fi găsite în biopsiile antrale ale indivizilor sănătoși [7].

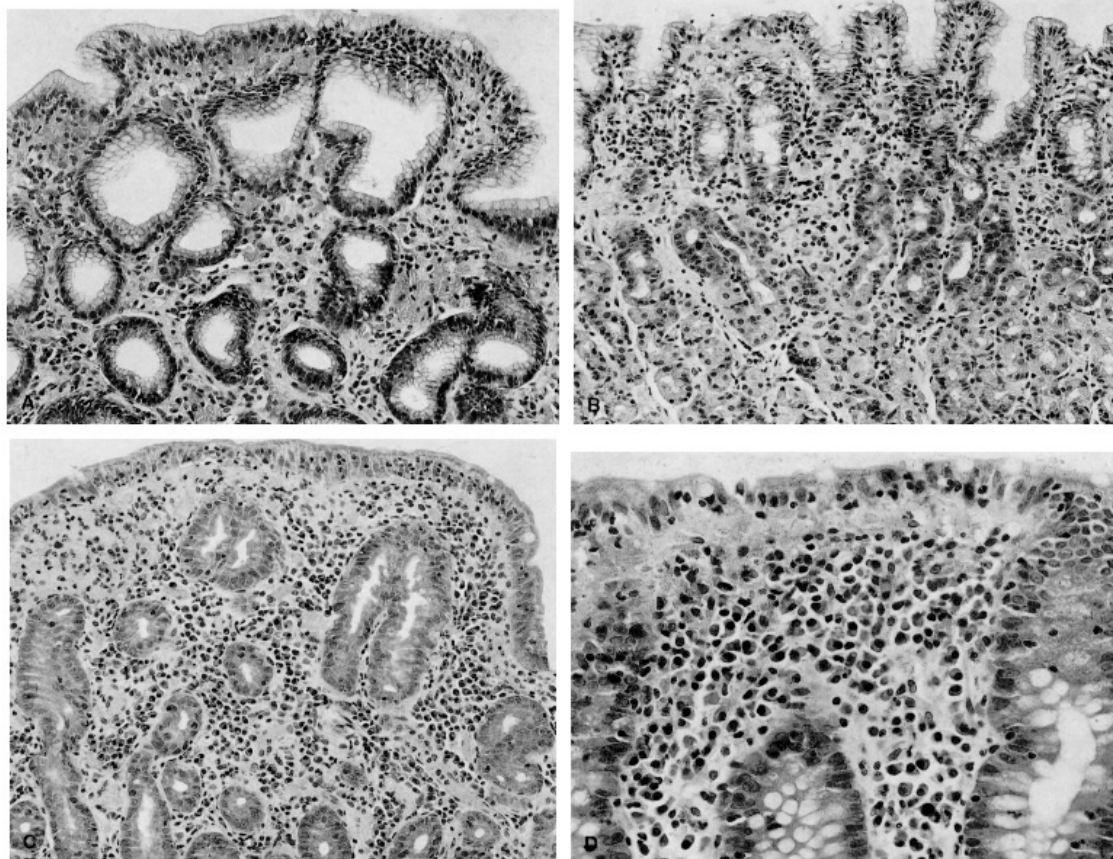
GL cuprinde întregul stomac, deși ILI este mai evident la nivelul corpului și antrului. GL este definit ca prezența unui ILI de peste 25 limfocite/100 celule epiteliale, comparativ cu mai puțin de 1 limfocit/100 celule epiteliale în cazul mucoasei gastrice normale. Infiltrația limfocitară

în GL este localizată mai ales la suprafața mucoasei, iar în multe cazuri conține suficient de multe limfocite intraepiteliale care permit diagnosticul ușor, fără a mai fi necesară numărarea lor.

Limfocitele din GL infiltrează difuz suprafața mucoasei și epiteliul criptic și arată numai un halou perilimfocitar, fără modificări epiteliale. Infiltratul limfocitar este caracterizat prin nucleii mai mici și mai hiper-cromi decât nucleii celulelor epiteliale. Limfocitele din infiltratul intraepitelial sunt limfocite T CD3+ și aproximativ 80% exprimă CD8+ și antigen-1, iar cele din lamina propria sunt limfocite T CD4+ sau limfocite B [6,20,21].

Lamina propria poate conține un număr crescut de limfocite și celule plasmatice, deși se pare că inflamația din lamina propria nu se corelează cu gradul ILI. În unele cazuri apar și neutrofile în epiteliul foveolar și lamina propria, mai ales când este asociat cu eroziuni al mucoasei și infecție cu *H pylori* [22].

Broide și colab. au demonstrat că ILI apare în ambele patologii, atât în BC, cât și în gastrita cu *H pylori*. Surprinzător, copiii cu BC care au asociată și gastrită cu *H pylori* prezintă o rată mai scăzută a GL. Aceasta se explică prin rolul bine cunoscut al infecției bacteriene asupra citotoxicității. *H pylori* direcționează răspunsul imun spre



**Fig. 1.** GL la un pacient cu BC și colită limfocitară. A-ILI la suprafață și în epiteliul foveolar la nivelul antrului; B-limfocite împrăștiate la nivelul corpului; C-atrofie vilozitară, suprafață epitelială discontinuă, limfocitoză intraepitelială marcată și inflamație cronică marcată la nivelul laminei propria la biopsia duodenală; D-infiltrat intraepitelial marcat și inflamație cronică în lamina propria a mucoasei colonului ascendent.



limfocitele Th2 și inhibă răspunsul imun Th1 [19].

Mai mulți cercetători au publicat date referitoare la ILI în diverse patologii. Wu și colab. au demonstrat că, în cazul BC, ILI este localizat mai ales la nivelul antrului, la nivelul corpului existând numai câteva limfocite intraepiteliale. Aglomerarea de limfocite intraepiteliale la nivelul antrului este de așteptat, deoarece antrul se continuă din punct de vedere anatomic cu duodenul. Examenul histopatologic al biopsiei duodenale decelează atrofie vilozitară, suprafață epitelială discontinuă, limfocitoză intraepitelială marcată și inflamație cronică marcată la nivelul laminei propria. Mucoasa colonului ascendent relevă infiltrat intraepitelial marcat și inflamație cronică în lamina propria (figura 1) [10].

În contrast, în GL asociat cu *H pylori* predomină ILI la nivelul corpului, cu relativa cruțare al antrului [10].

Drut și colab. au demonstrat că, la copiii cu BC, există un tip particular de populații limfocitare intraepitelial CD3+, CD7+ și CD8+, care nu este asociat cu prezența de CD4, CD20 (limfocite B), CD56 și CD57 [18]. În gastrita cu *H pylori* există un număr crescut de celule mononucleare în lamina propria, limfocite T și B, celule plasmatică, macrofage și mastocite. Agregatele limfoide sunt caracteristice infecției cu *H pylori* [23]. *H pylori* stimulează limfocitele B și determină proliferarea lor în lamina propria. Deși imunitatea împotriva infecției cu *H pylori* pare a nu fi dependentă de limfocitele B, rolul limfocitelor T rămâne a fi stabilit. Se pare că proliferarea limfocitelor B poate fi declanșată de limfocite CD4+ activate, care vor activa fagocitele mononucleare [19].

Bedoya și colab. au demonstrat că răspunsul celular include un răspuns înăscut nonspecific, reprezentat mai ales de celule polimorfonucleare și macrofage și un răspuns cu limfocite T CD8+, atât în epiteliu, cât și în lamina propria [23].

Similar, s-a demonstrat prezența de limfocite CD3+ în ambele patologii (BC și infecția cu *H pylori*). CD3 este un marker limfocitar universal și nu permite diferențierea celor două patologii numai pe baza numărării lor, ca urmare s-a căutat diferențierea limfocitelor prin alte subseturi de imunofenotipuri (CD4+, CD8+, CD57+) [19]. În studiul lor, Broide și colab. au găsit un număr semnificativ mai crescut de limfocite CD8+ la pacienții cu BC (20/100 celule epiteliale), comparativ cu grupul control (1/100 celule epiteliale). Ei susțin că un pacient nou diagnosticat cu GL și un număr crescut de limfocite CD8+ orientează mai degrabă spre BC decât spre infecția cu *H pylori*.

Din această cauză se recomandă ca tuturor copiilor cu infecție cu HP, care sunt suspectați de BC atipică (anticorpii antiendomysium și antitransglutaminază negative, ILI crescut și aspect histopatologic Marsh 1 din biopsia duodenală) să le fie efectuată determinarea imunohistochimică a ILI. Numărul crescut de limfocite intraepiteliale CD8+ în antru orientează spre BC, iar foliculii limfoizi sugerează infecția cu *H pylori* [19].

Infiltrația limfocitară trebuie evaluată la distanță de foliculii limfoizi, deoarece limfocitele din zonele marginale se pot împrăștia în zonele epiteliale învecinate [7]. Totuși, acestea sunt limfocite B, iar în caz de suspiciune investigațiile imunohistochimice CD3 și CD20 clarifică răspunsul.

În BC, numărul limfocitelor din infiltratul intraepitelial este mai mare când se asociază și gastrita cronică. Aceasta poate reflecta interacțiunea limfocitelor intraepiteliale cu cei din lamina propria. Ca și în duoden, infiltrația limfocitară intraepitelială este asociată cu degenerarea epitelială, depleția de mucus, subliniind ipoteza că modificările mucoasei sunt induse de limfocite T CD8+ [2].

La cei cu BC netratată, infiltrația limfocitară intraepitelială la nivelul duodenului este asociată cu creșterea celulelor mononucleare din lamina propria, iar la nivelul ileonului și rectului lamina propria este fără modificări [2].

GL a fost observată numai la pacienții cu BC care prezentau atrofie vilozitară intestinală; nu a fost evidențiată niciodată la pacienții cu arhitectură vilozitară normală. Numărul limfocitelor intraepiteliale duodenale fără GL a fost crescut, dar cu o diferență semnificativă față de pacienții cu GL [14].

### Diagnosticul GL

Clinicienii au susținut că durerile abdominale, dispepsia, anemia feriprivă, scăderea în greutate, anorexia și hipoproteinemie severă, care pot simula boala Menetrier, se pot atribui și cazurilor cu GL [22,24]. De Giacomo și colab. susțin că anumite manifestări clinice din BC pot fi, măcar parțial, atribuite GL. Sindromul dispeptic (cu vărsături recurente, epigastralgie și diaree) pare a fi mai frecvent la copiii cu GL, decât la cei fără, dar nu există încă studii semnificative [11]. Jevon și colab. nu au putut asocia GL cazurilor cu dureri abdominale, vărsături sau retard ponderal. Ei au interpretat că anorexia, scăderea ponderală și malabsorbția sunt consecințele afectării intestinului subțire și nu a stomacului [2].

GL a fost inițial asociată endoscopic cu imaginea de gastrită varioliformă [24,25].

Studiile mai noi au dovedit că GL poate fi asociat cu mai multe modificări endoscopice (eroziuni aftoase, noduli, pliuri hipertrofiate) sau chiar cu aspect endoscopic normal. Asocierea între GL, gastropatia hipertrofică cu pierderea de proteine și boala Menetrier este importantă din punct de vedere patogenetic și terapeutic. Wolfsen și colab. au descris cele două entități asemănătoare endoscopic, dar separate din punct de vedere histopatologic. Boala Menetrier este caracterizată de hiperplazie foveolară marcată, atrofie a glandelor fundice, edem al mucoasei și inflamație minimă. În contrast, GL prezintă hiperplazie foveolară moderată, glande fundice normale și inflamație cronică cu ILI marcată [26]. Prezentările de caz au descris

**Tabel II.** Cauze de ILI și criterii de diagnostic (după Carmack).

<b>Limfocitoză gastrică</b>	<b>Criteriu</b>
<b>Primară</b>	
Limfocitoză gastrică	>25 limfocite/100 celule epiteliale +/- inflamație în lamina propria
Gastrită limfocitară hipertrofică	>25 limfocite/100 celule epiteliale, glande oxintice hipertrofiate, pliuri gastrice hipertrofiate la imaginea endoscopică
Gastrita colagenoasă	Infiltrație parcellară colagenoasă subepitelială >10μm sau ILI variabil (tipic >5 limfocite/100 celule epiteliale) cu infiltrat limfoplasmocitar în lamina propria
<b>Secundar</b>	
Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i>	>25 limfocite/100 celule epiteliale, mai sever la nivelul corpului decât în antru; frecvent foliculi limfatici
BC	>25 limfocite/100 celule epiteliale; mai sever la nivelul antrului decât la nivelul corpului

remiterea simptomelor și normalizarea mucoasei gastrice după tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni [27].

Clinic, colita limfocitară se manifestă cu diaree apoasă, iar aspectul endoscopic este cvasinormal. Colita limfocitară idiopatică și cea asociată cu BC sunt identice din punct de vedere histopatologic, diferența se face pe criterii clinico-biologice. Colita limfocitară este mai comună la pacienții cu BC care prezintă și GL, decât la cei fără gastrită [10].

Frecvența mare (38%) a colitei limfocitare la pacienții cu BC și GL sugerează că este folositoare efectuarea biopsiei gastrice și colonice pentru a evalua extensia limfocitozei intraepiteliale la pacienții cu BC și a exclude prezența gastroenterocolitei limfocitare, în special la pacienții cu BC refractară [10]. Din cauză afectării, în cazul BC, a intestinului gros, inclusiv a rectului, unii autori recomandă biopsie rectală pentru diagnosticul BC, dar acest lucru nu este încă acceptat în protocoalele internaționale; ca urmare, mulți patologii îl folosesc numai în cercetare [28].

Variația topologiei gastritei limfocitare, asociat cu diverse boli a demonstrat utilitatea biopsiei duble, la nivelul corpului și antrului, pentru o încadrare diagnostică mai exactă (tabel II).

### Tratamentul și istoria naturală

Istoria naturală a GL este variabilă. Poate persista netratată ani de zile, deși la mai mulți pacienți s-a observat remisie spontană [12]. Majoritatea pacienților răspund la tratamentul bolii asociate [6]. La pacienții cu BC aderența la dieta fără gluten determină ameliorarea clinică și reducerea numărului limfocitelor intraepiteliale gastrice, deși ILI poate persista la un număr redus de cazuri. Eradicarea *H pylori* duce în general la remiterea simptomelor și ameliorarea inflamației gastrice. Totuși, dacă luăm în considerare frecvența relativ mai mare a infecției cu *H pylori* la pacienții cu BC, GL poate să fie multifactorială la unii pacienți [29]. Din acest motiv detectarea infecției cu *H pylori* la pacienții cu GL nu trebuie să preceadă evaluarea pentru o posibilă BC. Pacienții care nu prezintă nici infecție cu *H pylori*, nici BC pot fi tratați empiric pentru eradicarea *H pylori*, bazat pe rezultatele studiilor care arată ameliorarea GL la pacienții *H pylori* negative [30].

### Concluzii

Numărul crescut de limfocite intraepiteliale este primul și cel mai sensibil indicator al efectului toxic al glutenului asupra mucoasei, deși nespecific, este cea mai caracteristică trăsătură a BC [28]. Deși modificările determinate de boală sunt descrise cel mai bine la nivelul intestinului subțire (duoden distal și jejun), boala celiacă determină modificări la nivelul întregului tract digestiv, incluzând esofagul, stomacul și intestinul gros. La nivelul stomacului BC determină același infiltrat limfocitar intraepitelial, constituit predominant din limfocite T CD8+, localizate la suprafața mucoasei și în epiteliul foveolar, în special la nivelul antrului. Numărul limfocitelor variază de la ușor/moderat crescut până la mult crescut, întrunind criteriile de gastrită limfocitară. Numărul limfocitelor din ILI este mai mare când se asociază și gastrită cronică. ILI este asociat cel mai frecvent cu BC și infecția cu *H pylori*, dar copiii cu BC care au asociat și gastrită cu *H pylori* prezintă o rată mai scăzută a GL. La copiii cu ILI infectați cu *H pylori*, având suspiciunea de BC atipică (modificări Marsh 1 la biopsia duodenală, serologie negativă), numărul crescut de limfocite intraepiteliale CD8+ în antru orientează spre BC, iar foliculii limfoizi sugerează infecția cu *H pylori* [19].

### Bibliografie

1. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. Lancet 2009; 373: 1480–93.
2. Jevon GP, Dimmick JE, Dohil R, Hassall EG. Spectrum of Gastritis in Celiac Disease in Childhood. Pediatric and Developmental Pathology 1999; 221-227.
3. Lynch DA, Sobala GM, Dixon MF, et al. Lymphocytic gastritis and associated small bowel disease: a diffuse lymphocytic gastroenteropathy? J Clin Pathol. 1995;48:939-945
4. Alsaigh N, Odze R, Goldman H, et al. Gastric and esophageal intraepithelial lymphocytes in pediatric celiac disease. Am J Surg Pathol 1997; 20: 875–870.
5. Haot J, Wallez L, Jouret-Mourin A, Hardy N. La gastrite ‘a lymphocytes’. Une nouvelle entite? Acta. Endoscopica 1985; 15: 187-8.
6. Vakiani E, Yantiss RK. Lymphocytic Gastritis: Clinicopathologic Features, Etiologic Associations, and Pathogenesis. Pathology Case Reviews. 2008; 13(5):167-171.
7. Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: A review for the practicing pathologist. Adv. Anat. Pathol. 2009; 16:290–306.

8. Jaskiewicz K, Price SK, Zak J, Louwrens HD. Lymphocytic gastritis in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1991;37:1179-83.
9. Dixon MF, Wyatt JI, Burke DA, Rathbone BJ. Lymphocytic gastritis-relationship to *Campylobacter pylori* infection. *J Pathol* 1988;154: 125-32.
10. Wu TT, SR Hamilton SR. Lymphocytic Gastritis: Association with Etiology and Topology *American Journal of Surgical Pathology*. 1999; 23: 153-158.
11. De Giacomo C, Gianatti A, Negrini R, et al. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with coeliac disease. *J Pathol* 1994;124:57-72.
12. Niemelä S, Karttunen T, Kerola T, Karttunen R. Ten year follow up study of lymphocytic gastritis: further evidence on *Helicobacter pylori* as a cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis. *J Clin Pathol*. 1995; 48(12): 1111-1117.
13. Hayat, M et al. Lymphocytic Gastritis and *Helicobacter pylori*: Reluctant Mucosal Partners? *Gut* 1999;45:495-98.
14. Feeley KM, Heneghan MA, Stevens FM, et al. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association. *J Clin Pathol* 1998; 51:207-211.
15. Griffiths AP, Wyatt J, Jack AS, Dixon MF. Lymphocytic gastritis, gastric adenocarcinoma, and primary gastric lymphoma. *J Clin Pathol*. 1994; 47(12):1123-4
16. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:527-8.
17. Prasad KK, Thapa BR, Lal S, Sharma AK, Nain CK, et al. Lymphocytic gastritis and celiac disease in indian children: evidence of a positive relation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov; 47(5):568-72.
18. Drut R, Drut RM. Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease: immunohistochemical study of the intraepithelial lymphocytic component. *Med Sci Monit* 2004;11:CR38-42.
19. Broide, J. Sandbank and E. Scapa et al., The immunohistochemistry profile of lymphocytic gastritis in celiac disease and *Helicobacter pylori* infection: interplay between infection and inflammation. *Mediat Inflamm* 2007: 81838.
20. Oberhuber G, Bodingbauer M, Mosberger I, Stolte M, Vogelsang H. High Proportion of Granzyme B-Positive (Activated) Intraepithelial and Lamina Propria Lymphocytes in Lymphocytic Gastritis. *American Journal of Surgical Pathology*. 1998; 22(4):450-458.
21. Jeong Eun Hwang, Young Ok Hong, Dong Eun Song, et al. Clinicopathologic Analysis of Lymphocytic Gastritis. *The Korean Journal of Pathology*. 2007; 41(5): 289-295.
22. Hayat M, Arora DS, Wyatt JI, et al. The pattern of involvement of the gastric mucosa in lymphocytic gastritis is predictive of the presence of duodenal pathology. *J Clin Pathol*. 1999;52:815-819.
23. Bedoya A, Garay J, Sanzon F, et al. Histopathology of gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Human Pathology*. 2003;34(3):206-213.
24. Haot J, Jouret A, Willette M, Gossuin A, Mainguet P. Lymphocytic gastritis - prospective study of its relationship with varioliform gastritis. *Gut* 1990; 31:282-285.
25. Owen DA. Gastritis and carditis. *Mod Pathol* 2003. 16(4):325-341.
26. Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*. 1993;114:1311-1319.
27. Perardi S, Todros L, Musso A, et al. Lymphocytic gastritis and protein-losing gastropathy. *Dig Liver Dis*. 2000; 32:422-425.
28. Ensari A. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): Controversies in Diagnosis and Classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:826-836.
29. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1880-1885.
30. Madisch A, Miehle S, Neuber F, et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy—a randomized, doubleblind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:473-479.